

Jerzy SOJA<sup>1</sup>  
 Piotr GRZANKA<sup>1</sup>  
 Iwona GROSS-SONDEJ<sup>1</sup>  
 Adam ĆMIEL<sup>2</sup>  
 Magdalena MIKOŚ<sup>1</sup>  
 Grażyna PULKA<sup>1</sup>  
 Krzysztof SŁADEK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych,  
 CMUJ, Kraków  
 Kierownik Katedry:  
 Prof. dr hab. med. Jacek Musiał  
<sup>2</sup>Wydział Matematyki Stosowanej,  
 AGH, Kraków

**Słowa kluczowe:**

- astma oskrzelowa
- pułapka powietrzna
- PGD2
- PGE2
- remodeling

**Key words:**

- bronchial asthma
- air trapping
- PGD2
- PGE2
- remodeling

## Ocena ogniskowej pułapki powietrznej i produkcji prostaglandyn D2 i E2 u chorych na astmę oskrzelową

Do oceny zaawansowania zmian płucnych będących następstwem przewlekłego zapalenia w przebiegu astmy oskrzelowej wykorzystywane są techniki obrazowe, w tym tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR). Pozwala ona na pomiar całkowitej grubości ściany oskrzeli oraz ocenę pułapki powietrznej. Celem badania była ocena związku między rozległością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniami PGD2 i PGE2 w płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (broncho-alveolar lavage fluid, BALF). Do badań zakwalifikowano 15 chorych na astmę oskrzelową (11 kobiet, 4 mężczyzn, średnia wieku  $47 \pm 15,1$  lat, średnia wartość FEV1 82,5% wartości należnej), u których wykonano TKWR oraz bronchofiberoskopię z BAL. Stężenia PGD2 i PGE2 w BALF oznaczano metodą chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS). Średnie stężenie PGD2 w BALF u chorych na astmę wyniosło 11,7 pg/ml, zaś PGE2 8,05 pg/ml. Wykazano istotny związek między wielkością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniem PGD2 w BALF ( $p=0,042$ ). W przypadku PGE2 nie zaobserwowano takiej zależności. Ponadto u chorych na astmę oskrzelową z pułapką powietrzną stwierdzoną w badaniu TKWR wartości FEV1 były istotnie niższe niż w grupie chorych bez pułapki ( $p=0,018$ ). Wyniki naszych badań sugerują, że PGD2 może odgrywać rolę w rozwoju remodelingu w astmie oskrzelowej.

## Assessment of focal air trapping and prostaglandin D2 and E2 production in asthmatic patients

Visualizing techniques such as high resolution computed tomography (HRCT) are used for estimation of pulmonary changes caused by chronic inflammation in bronchial asthma. HRCT allows to measure the total thickness of the bronchial wall as well as air trapping. The aim of the study was to investigate a relationship between the extent of the focal air trapping and PGD2 and PGE2 concentration in broncho-alveolar lavage fluid (BALF). 15 asthmatics took part in the study (11 female, 4 men, mean age  $47 \pm 15.1$  years, mean FEV1 82.5% of predictive value) in whom HRCT and bronchofiberoscopy with BAL were done. Concentrations of PGD2 and PGE2 in BALF were measured by gas chromatography/mass spectrometry (GC-MS). Mean concentration of PGD2 in BALF was 11.7 pg/ml; PGE2 8.05 pg/ml. There was a correlation between the extent of the focal air trapping and PGD2 concentration in BALF ( $p=0.042$ ). PGE2 concentration did not correlate with the air trapping area. What is more, the asthmatics with air trapping had significantly lower FEV1 values than the others ( $p=0,018$ ). Our results suggest, that PGD2 might play a role in bronchial asthma remodeling.

Astma oskrzelowa jest przewlekłą chorobą zapalną cechującą się potencjalnie odwracalnym charakterem obturacji drzewa oskrzelowego, gdzie jednak w miarę upływu czasu dochodzi do stopniowej przebudowy ściany oskrzeli prowadzącej do jej pogrubienia i utraty elastyczności. W ocenie zaawansowania choroby, poza badaniami czynnościowymi płuc, wykorzystywane są również metody obrazowe, takie jak tomografia komputerowa wysokiej rozdzielczości (TKWR) i ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa (endobronchial ultrasound, EBUS). TKWR pozwala na pomiar całkowitej grubości ściany oskrzela [1-8] i pułapki powietrz-

nej [2,3,9-12], a niedawno wprowadzona do badań klinicznych ultrasonografia wewnątrzoskrzelowa umożliwia ocenę grubości i powierzchni poszczególnych warstw ściany oskrzeli [13].

Pułapka powietrzna wynika z zatrzymania powietrza w wybranych obszarach płuc z powodu obturacji dróg oddechowych lub miejscowych zaburzeń elastyczności mięszu płuca. W badaniu TKWR odpowiada ona obszarom, które w fazie wydechu wykazują mniejszy współczynnik osłabienia promieniowania niż otaczający miąższ płuca. Wyróżnia się 2 typy pułapki powietrznej: ogniskową (znacznie częściej ocenianą w badaniach klinicznych) i rozlaną [2,3,9-12].

Do rozwoju obturacji drzewa oskrzelowego może przyczyniać się wiele mediatorów, w tym eikozanoidy. Wśród nich PGD2, będąca najsilniej działającą bronchospastycznie prostaglandyną [14], odgrywająca istotną rolę w astmie wysiłkowej oraz zwiększająca nadreaktywność oskrzeli [15]. PGD2 odgrywa kluczową rolę w zapaleniu alergicznym pobudzając wydzielanie cytokin przez lim-

Adres do korespondencji:

Dr med. Jerzy Soja

II Katedra Chorób Wewnętrznych, CMUJ, Kraków

tel. (012) 430 51 47

adres e-mail: jerzysoja@op.pl

focyty Th2, stymulując chemokinezę eozynofiliów i limfocytów, a także neutrofilów [16]. PGD2 powoduje ponadto rozszerzenie naczyń i działa antyagregacyjnie na płytki krwi [17]. Z kolei PGE2 wpływa na degranulację mastocytów i eozynofiliów [18] oraz hamuje syntezę leukotrienów cysteininowych. PGE2 zapobiega skurczowi oskrzeli wywołanemu swoistym alergenem [19] i wysiłkiem fizycznym [20] oraz wywiera protekcyjny wpływ na poaspirynowy skurcz oskrzeli [21]. Hamuje ona również uwalnianie acetylocholinę z zakończeń nerwowych i uwalnianie tlenu azotu [22].

Celem badania jest ocena związku między rozległością ogniskowej pułapki powietrznej u chorych na astmę a stężeniami PGD2 i PGE2 w BALF.

## Materiał i metody

Do badań zakwalifikowano 15 chorych na astmę oskrzelową (11 kobiet, 4 mężczyzn, średnia wieku  $47 \pm 15,1$  lat, średnia wartość FEV1  $82,5 \pm 19,4\%$  wartości należnej). U wszystkich chorych wykonywano badanie spirometryczne przed i po podaniu krótko działającego  $\beta_2$ -mimetyku w celu oceny odwracalności obturacji (Jaeger, Germany; Pracownia Spirometrii II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ).

Tomografię komputerową klatki piersiowej wykonywano w Pracowni Tomografii Komputerowej II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ za pomocą aparatu spiralnego HeliCAT Twin Flash Elscint, Izrael) współpracującego ze stacją roboczą Indy firmy SiliconGraphics. Stacja robocza wyposażona była w program komputerowy OmniPro pozwalający na szczegółową analizę obrazu.

Pułapkę powietrzną oceniano stosując standardowe parametry okna dla oceny miąższu płucnego (szerokość okna: 1600 jH, poziom okna: -600 jH). Ogniskową pułapkę powietrzną oceniano na skanach wykonanych w trakcie wydechu w 5 stopniowej skali opartej na ocenie stopnia zajęcia miąższu płuca wyrażonej w procentach.

- 0 stopień - nie stwierdza się pułapki
- 1 stopień - <25% obszaru płuca na danym przekroju obejmuje pułapka powietrzna
- 2 stopień - 25-50% obszaru płuca na danym przekroju obejmuje pułapka powietrzna
- 3 stopień - 50-75% obszaru płuca na danym przekroju obejmuje pułapka powietrzna
- 4 stopień - >75% obszaru płuca na danym przekroju obejmuje pułapka powietrzna

Badania bronchofiberoskopowe wykonywano w Pracowni Torakoskopii i Bronchoskopii II Katedry Chorób Wewnętrznych CMUJ. Przeprowadzano je w znieczuleniu miejscowym (2% i 4% roztwór Lignokainy) i tzw. płytkiej sedacji, w której stosowano Fentanyl w dawce 0,05-0,1 mg i. v. oraz Midazolam w dawce 2,5-5 mg i. v. W trakcie całego badania bronchoskopowego wszystkim pacjentom podawano tlen przez cewnik wprowadzony do nosa. Jednocześnie monitorowano częstość akcji serca i saturację krwi tętnicznej przy użyciu pulsoksymetru.

## Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL)

Płukanie oskrzelowo-pęcherzykowe (BAL) wykonywano zgodnie z kryteriami American Thoracic Society (ATS) [23]. BAL wykonywano po zaklinowaniu końcówki bronchofiberoskopu w oskrzeli subsegmentarnym płata środkowego. Podawano 200 ml 0,9% roztworu NaCl (4 porcje po 50 ml), który następnie delikatnie odsysano i zbierano do naczynia silikonowanego. W płynie uzyskanym z płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALF) oznaczano stężenia PGD2 i PGE2.

## Pomiary stężeń PGE2 i PGD2 w BALF

Oznaczenie stężeń PGD2 i PGE2 dokonywano przy użyciu chromatografu gazowego sprzężonego ze spektrometrem mas (GC-MS). Do ilościowego oznaczania wykorzystano metodę rozcieńczeń izotopowych (isotope dilution mass-spectrometry).

## Analiza statystyczna

Obliczenia statystyczne przeprowadzono za pomocą programu STATISTICA™ (Statsoft Inc., Tulsa, OK., USA). Jako statystyk opisowych użyto średnich i odchyłeń standardowych oraz mediany i kwartyli (dolnego i górnego). Związek pułapki powietrznej

**Tabela 1**  
Charakterystyka pacjentów i wyniki badań.  
Patients characteristic and results.

	Chorzy na astmę oskrzelową				
	Średnia	Mediana	Dolny kwartyl	Górny kwartyl	Odchylenie standardowe
Wiek (lata)	47,0	54,0	36,0	59,0	15,1
FEV <sub>1</sub> , % wartości należnej	82,5	87,4	70,0	93,9	19,4
PGD2 w BALF (pg/ml)	11,7	6,0	3,5	10,0	18,9
PGE2 w BALF (pg/ml)	8,05	4,0	2,0	16,0	8,6

nej z poziomem PGD2 i PGE2 badano za pomocą modelu ANOVA. Wartości PGD2 i PGE2 zostały wstępnie poddane transformacji logarytmicznej stabilizującej wariancję. Porównania post hoc przeprowadzono testem HSD Tukey'a. Poziom istotności ustalono jako 0,05.

## Wyniki badań

Badanie bronchofiberoskopowe z BAL wykonano u wszystkich badanych chorych na astmę; u żadnego z nich nie stwierdzono powikłań związanych z przeprowadzonym zabiegiem.

Średnie stężenie PGD2 w BALF u chorych na astmę wyniosło  $11,7 \pm 18,9$  pg/ml, zaś PGE2  $8,05 \pm 8,6$  pg/ml.

U chorych na astmę oskrzelową z pułapką powietrzną stwierdzoną w badaniu TKWR wartości FEV1 były znacznie niższe niż w grupie bez pułapki (76,9% wartości należnej vs 101,47%,  $p=0,018$ ). Charakterystyka pacjentów i wyniki badań (tabela 1).

Wykazano istotny związek między wielkością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniem PGD2 w BALF ( $p=0,042$ ) (rycina 1). W przypadku PGE2 nie zaobserwowano takiej zależności.

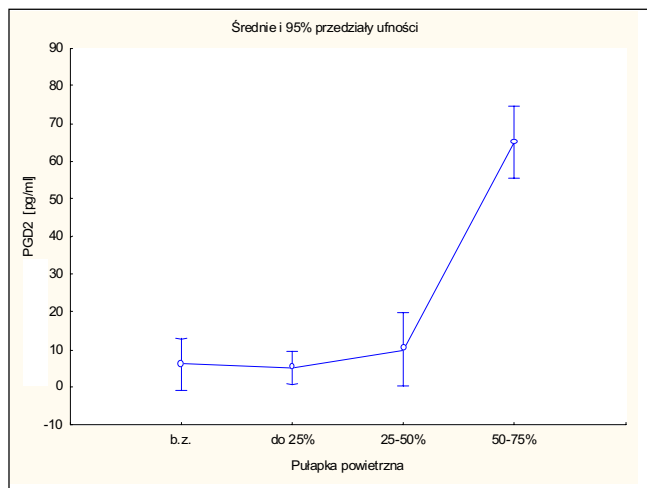
## Dyskusja

Ogromnym postępowaniem w nieinwazyjnej ocenie budowy drzewa oskrzelowego było wprowadzenie tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości [1-8]. Stworzyła ona możliwość pomiaru grubości ściany oskrzeli i stała się metodą referencyjną w ocenie remodelingu w astmie. Pozwoliła ona także na ocenę ogniskowej i rozlanej pułapki powietrznej [2,3,9-12,24]. Zjawisko pułapki powietrznej może być obserwowane u osób zdrowych w niewielkich obszarach płuc. Wiele badań klinicznych wykazało jednak znacznie większą rozległość obu typów pułapek u chorych na astmę w porównaniu z osobami zdrowymi [2,25]. Rozlana pułapka powietrzna korelując z pogrubieniem ściany oskrzeli możliwym do oceny w badaniu TKWR umożliwia ocenę remodelingu u chorych na astmę. Z kolei ogniskowa pułapka powietrzna pozwala na ocenę remodelingu w małych oskrzelach, poniżej rozdzielczości TKWR. Badania Mikoś i wsp. zwróciły uwagę, że w ocenie remodelingu w astmie oba typy pułapek powinny być oceniane jednocześnie [9].

Prezentowane badanie jest pierwszą próbą oceny związku między rozległością ogniskowej pułapki powietrznej u chorych na astmę a stężeniami prostaglandyn w BALF, mediatorów mogących wpływać na skurcz i proces przebudowy ściany oskrzeli.

Wykazano istotny związek między wielkością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniem PGD2 w BALF (ANOVA,  $p=0,042$ ), co sugeruje potencjalny udział tej prostaglandyny w rozwoju remodelingu w astmie. Badania Kohyamy i wsp. potwierdzają stymulujący wpływ PGD2 na fibroblasty mogący promować nieprawidłowe procesy naprawcze w obrębie tkanki łącznej oskrzeli i prowadzić do rozwoju remodelingu [26]. Również badania Ullera i wsp. nad antagonistami receptorów dla prostaglandyny D2 (CRTH2) i tromboksanu A2 (TP) pośrednio dowodzą pobudzającego wpływu PGD2 na proliferację komórek kubkowych [27].

W prezentowanym badaniu nie stwierdzono natomiast zależności między wielkością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniem drugiej z badanych prostaglandyn – PGE2. Za udziałem PGE2 w procesie remodelingu może natomiast przemawiać moż-



**Rycina 1**  
**Zależność między wielkością ogniskowej pułapki powietrznej a stężeniem PGD2 w BALF ( $p=0,042$ ).**  
**The relationship between focal air trapping area and PGD2 concentration in BALF ( $p=0,042$ ).**

liwość hamowania syntezy kolagenu, aktywacji fibroblastów, procesu zapalnego oraz wpływ na naczyniową komponentę remodelingu [28].

W pracy oceniono również zależność między ogniskową pułapką powietrzną a wartościami FEV1. W grupie chorych na astmę oskrzelową z pułapką powietrzną stwierdzoną w badaniu TKWR wartości FEV1 były istotnie niższe niż w grupie chorych bez pułapki ( $p=0,018$ ). Dotychczasowe wyniki badań oceniające zależność między ogniskową pułapką powietrzną a badaniami czynnościowymi płuc przynoszą rozbieżne rezultaty. Większość potwierdza związek między rozległością pułapki powietrznej a FEV1% wartości należnej [9,29-31], FEV1%FVC [25,32,33], czy też RV% wartości należnej [11,30]. Jednak część prac, w tym *Kauczora*, *Remy-Jardin* i *Mastory* nie potwierdza tych obserwacji [11,34,35].

Wykazany w prezentowanych badaniach związek między stężeniem PGD2 w BALF a rozległością ogniskowej pułapki powietrznej oraz wynikami badań czynnościowych płuc sugerować może udział tej prostaglandyny w rozwoju remodelingu w astmie.

#### Piśmiennictwo

- Awadh N, Müller NL, Park CS, Abboud RT, FitzGerald JM. Airway wall thickness in patients with near fatal asthma and control groups: assessment with high resolution computed tomographic scanning. *Thorax* 1998; 53: 248-253.
- Gono H, Fujimoto K, Kawakami S, Kubo K. Evaluation of airway wall thickness and air trapping by HRCT in asymptomatic asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 965-971.
- Grenier PA, Beigelman-Aubry C, Fétita C, Preteux F, Brauner MW, Lenoir S. New frontiers in CT imaging of airway disease. *Eur Radiol* 2002; 12: 1022-1044.
- Kawahara K, Shiba K, Ozawa T, Okuda K, Adachi M. Correlation between the bronchial subepithelial layer and whole airway wall thickness in patients with asthma. *Thorax* 2002; 57: 242-246.
- Lee Y.M., Park J.S., Hwang J.H., Park S.W., Uh S.T., Kim Y.H., Park C.S.: High-resolution CT findings in patients with near-fatal asthma: comparison of patients with mild-to-severe asthma and normal control subjects and changes in airway abnormalities following steroid treatment. *Chest* 2004; 126: 1840-1848.
- McLean A.N., Sproule M.W., Cowan M.D., Thomson N.C. High resolution computed tomography in asthma. *Thorax* 1998; 53: 308-314.
- Niimi A, Matsumoto H, Takemura M, Ueda T, Chin K, Mishima M. Relationship of airway wall thickness to airway sensitivity and airway reactivity in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 983-988.
- Paganin F, Sèneterre E, Chanez P, Daurès JP, Bruel JM, Michel FB, Bouquet J. Computed tomography of the lungs in asthma: influence of disease severity and etiology. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 110-114.
- Mikos M, Grzanka P, Sladek K, Pulka G, Bochenek G, Soja J, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. High-resolution computed tomography evaluation of peripheral airways in asthma patients: comparison of focal and diffuse air trapping. *Respiration* 2009; 77: 381-388.
- Hansell DM. Small airways diseases: detection and insights with computed tomography. *Eur Respir J* 2001; 17: 1294-1313.

- Kauczor HU, Hast J, Heussel CP, Schlegel J, Mildnerberger P, Thelen M. Focal airtrapping at expiratory high-resolution CT: comparison with pulmonary function tests. *Eur Radiol* 2000; 10: 1539-1546.
- Tanaka N., Matsumoto T., Miura G., Emoto T., Matsunaga N., Ueda K., Lynch D.A.: Air trapping at CT: high prevalence in asymptomatic subjects with normal pulmonary function. *Radiology* 2003; 227: 776-785.
- Soja J, Grzanka P, Sladek K, Okon K, Cmiel A, Mikos M, Mikrut S, Pulka G, Gross-Sondej I, Nizankowska-Mogilnicka E, Szczeklik A. The use of endobronchial ultrasonography in assessment of bronchial wall remodeling in patients with asthma. *Chest* 2009; 136: 797-804.
- Hardy CC, Robinson C, Tattersfield AE, Holgate ST. The bronchoconstrictor effect of inhaled prostaglandin D2 in normal and asthmatic men. *N Engl J Med* 1984; 311: 209-213.
- Fuller RW, Dixon CM, Dollery CT, Barnes PJ. Prostaglandin D2 potentiates airway responsiveness to histamine and methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 252-254.
- Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, Ogawa K, Kenmotsu K, Takamori Y, Ichimasa M, Sugamura K, Nakamura M, Takano S, Nagata K. Prostaglandin D2 selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med* 2001; 193: 255-261.
- Bochenek G, Nagraba K, Gielicz A, Szczeklik A. Prostaglandyna D2: biosynteza, właściwości biologiczne i udział w astmie oskrzelowej. *Pol Arch Med Wewn* 2001; 106: 601-609.
- Kay LJ, Yeo WW, Peachell PT. Prostaglandin E2 activates EP2 receptors to inhibit human lung mast cell degranulation. *Br J Pharmacol* 2006; 147: 707-713.
- Gauvreau GM, Watson RM, O'Byrne PM. Protective effects of inhaled PGE2 on allergen-induced airway responses and airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 31-36.
- Melillo E, Woolley KL, Manning PJ, Watson RM, O'Byrne PM. Effect of inhaled PGE2 on exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1138-1141.
- Szczeklik A, Mastalerz L, Nizankowska E, Cmiel A. Protective and bronchodilator effects of prostaglandin E and salbutamol in aspirin-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 567-571.
- Kharonov SA, Sapienza MA, Barnes PJ, Chung KF. Prostaglandins E2 and F2alpha reduce exhaled nitric oxide in normal and asthmatic subjects irrespective of airway caliber changes. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1374-1378.
- American Thoracic Society statement: Clinical role of bronchoalveolar lavage in adults with pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 481-486.
- Grzanka P, Mikos M, Pulka G, Sladek K. Air trapping in high resolution computed tomography. *Pol Arch Med Wewn* 2006; 116: 703-709.
- Lucidarme O, Coche E, Cluzel P, Mourey-Gerosa I, Howarth N, Grenier P. Expiratory CT scans for chronic airway disease: correlation with pulmonary function test results. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 301-307.
- Kohyama T, Wyatt TA, Liu X, Wen FQ, Kobayashi T, Fang Q, Kim HJ, Rennard SI. PGD (2) modulates fibroblast-mediated native collagen gel contraction. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2002; 27: 375-381.
- Uller L, Mathiesen JM, Alenmyr L, Korsgren M, Ulven T, Högberg T, Andersson G, Persson CG, Kostenis E. Antagonism of the prostaglandin D2 receptor CRTH2 attenuates asthma pathology in mouse eosinophilic airway inflammation. *Respir Res* 2007; 8: 8-16.
- Burgess JK, Ge Q, Poniris MH, Boustany S, Twigg SM, Black JL, Johnson PR. Connective tissue growth factor and vascular endothelial growth factor from airway smooth muscle interact with the extracellular matrix. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 290: 153-161.
- Laurent F, Latrabe V, Raheison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol* 2000; 10:1404-1410.
- Newman KB, Lynch DA, Newman LS, Ellegood D, Newell JD Jr. Quantitative computed tomography detects air trapping due to asthma. *Chest* 1994; 106: 105-109.
- Verschakelen JA, Scheinbaum K, Bogaert J, Demedts M, Lacquet LL, Baert AL. Expiratory CT in cigarette smokers: correlation between areas of decreased lung attenuation, pulmonary function tests and smoking history. *Eur Radiol* 1998; 8:1391-1399.
- Jain N, Covar RA, Gleason MC, Newell JD Jr, Gelfand EW, Spahn JD. Quantitative computed tomography detects peripheral airway disease in asthmatic children. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40: 211-218.
- Arakawa H, Webb WR, McCowin M, Katsou G, Lee KN, Seitz RF. Inhomogeneous lung attenuation at thin-section CT: diagnostic value of expiratory scans. *Radiology* 1998; 206: 89-94.
- Remy-Jardin M, Remy J, Boulenguez C, Sobaszek A, Edme JL, Furon D. Morphologic effects of cigarette smoking on airways and pulmonary parenchyma in healthy adult volunteers: CT evaluation and correlation with pulmonary function tests. *Radiology* 1993; 186:107-115.
- Mastora I, Remy-Jardin M, Sobaszek A, Boulenguez C, Remy J, Edme JL. Thin-section CT finding in 250 volunteers: assessment of the relationship of CT findings with smoking history and pulmonary function test results. *Radiology* 2001; 218: 695-702.