

Aus dem Institut für Infektiologie und Pneumologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit  
endobronchialen Ventilen: Selektion geeigneter Patienten  
und Reduktion der Pneumothoraxrate**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Dominik Herzog

aus Bad Kreuznach

Datum der Promotion: 10.03.2017

## Inhaltsverzeichnis

	Seiten
• Zusammenfassung:	
Abstract	2 - 3
Einführung	4 - 6
Methodik	6 - 8
Ergebnisse	8 - 12
Diskussion	12 - 16
Literaturverzeichnis	16 - 21
• Eidesstattliche Erklärung und Anteilserklärung	22 - 23
• Druckexemplare der ausgewählten Publikationen:	
1. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: <b>Modifying post-operative medical care after ebv implant may reduce pneumothorax incidence.</b> PLoS One 2015; 10:e0128097.	24 - 37
2. Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH: <b>Outcomes of endobronchial valve treatment based on the precise criteria of an endobronchial catheter for detection of collateral ventilation under spontaneous breathing.</b> Respiration 2016;91:69-78.	38 - 47
3. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: <b>Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy.</b> Dovepress 2016; 11:45-59.	48 - 62
• Lebenslauf	63 - 64
• Komplette Publikationsliste	65
• Ausgewählte Publikationen mit Angabe des Impact Factors	66
• Danksagung	67

# **Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen: Selektion geeigneter Patienten und Reduktion der Pneumothoraxrate**

## **Abstract**

Die Endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) kann Lungenfunktion, Lebensqualität, und körperliche Belastbarkeit bei Patienten mit fortgeschrittener COPD verbessern. Kollaterale Ventilation (CV) limitiert die klinischen Outcomes und muss daher vor Ventilimplantation ausgeschlossen werden, was hauptsächlich durch endobronchiale in-vivo Messung mit dem Chartis-Katheter (Pulmonx, USA) geschieht. Da noch keine konkreten Kriterien zur Phänotypisierung der Chartismessungen publiziert wurden, ist eine Fragestellung dieser Arbeit, wie viele Chartis-Phänotypen anhand welcher Grenzwerte voneinander abgegrenzt werden können. Eine wichtige Komplikation nach Ventilimplantation ist das Auftreten von Pneumothoraxen. Da körperliche Aktivität Pneumothoraxe bedingen kann, wurde untersucht, ob strikte Bettruhe nach Ventilimplantation hilft, die Pneumothoraxrate zu senken.

Die klinischen Outcomes nach Ventilimplantation sind noch immer schwer abzuschätzen. Es wurde analysiert, inwiefern Lungenperfusion und Emphysemgrad die Outcomeparameter bedingen. 406 Chartismessungen von 166 Patienten mit fortgeschrittener COPD wurden retrospektiv analysiert. 72 Patienten wurden nach Ausschluss von CV mit Ventilen behandelt, wovon 32 Patienten standardisiertes postoperatives Management (SMC) und 40 Patienten zusätzlich 48-stündige strikte Bettruhe und Hustenunterdrückung verordnet wurde (MMC). Des Weiteren wurden die klinischen Outcomes von 57 Patienten im Bezug zur Lungenperfusion und zum Emphysemgrad analysiert.

Vier Chartis-Phänotypen: CV positiv, CV negativ, Low Flow und Low Plateau konnten anhand der Chartis-Parameter: Expirationsspitzenfluss, Widerstandskurve, und Änderungen des totalen Expirationsvolumens definiert und unterschieden werden.

Es traten 10 Pneumothoraxe nach Ventilimplantation auf, 8 in der SMC und 2 in der MMC-Kohorte ( $p=0.02$ ).

Die Ziellappenperfusion korrelierte mit keinem Outcomeparameter, wohingegen eine hohe Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lungenlappens signifikant bessere Outcomes beim 6-Minuten-Gehtest ( $p=0.014$ ) bedingte. Heterogen verteilte Emphyseme beeinflussen insbesondere die Einsekundenkapazität positiv ( $p=0.012$ ). Dies ist die erste Studie, die anhand von Grenzwerten klare Chartiskriterien definiert, um Chartis-Phänotypen wirksam voneinander abgrenzen zu können. Das modifizierte postoperative Management reduziert die

Pneumothoraxrate signifikant. Diese Studie zeigt zudem wie unterschiedliche Selektionsparameter unterschiedliche Outcomeparameter bedingen und hilft somit, geeignete Patienten für die Ventiltherapie zu finden.

Endoscopic lung volume reduction with valves has been shown to improve lung function, quality of life and exercise capacity in patients with severe COPD. Collateral ventilation (CV) limits the clinical success and has to be excluded prior to valve treatment, mainly by an endobronchial in-vivo measurement with the Chartis (Pulmonx, USA) catheter. Criteria for phenotyping Chartis measurements have not yet been defined. We therefore asked the questions: How many Chartis phenotypes can be identified and what are the criteria to distinguish among them? The major complication related to valve insertion is pneumothoraces. Based on the knowledge that strain activity is related to a higher risk of pneumothoraces, we asked whether modifying post-operative medical care with the inclusion of strict short-term limitation of strain activity and cough suppression is associated with a lower incidence of pneumothorax. Despite the benefits of ELVR, the outcomes remain difficult to predict. We asked how perfusion and emphysema distribution of the lung affect the clinical outcomes. In a retrospective study, 406 Chartis assessments of 166 patients with severe COPD were analyzed. 72 patients without CV were treated with valves, 32 of them received Standard Medical Care (SMC), and 40 patients received a modified medical care (MMC) including bed rest for 48 hours and cough suppression to reduce the pneumothorax rate. The clinical outcomes of 57 patients were analyzed and correlated to the baseline lung perfusion and emphysema distribution. Four Chartis phenotypes: CV positive, CV negative, Low Flow and Low Plateau were defined and discriminated with respect to the Chartis parameters decline in expiratory peak flow, increase in resistance index and change in total exhaled volume. Ten pneumothoraces occurred up to four days after ELVR, eight pneumothoraces in the SMC, and only two in the MMC cohorts ( $p=0.02$ ). The perfusion of the target lobe did not correlate with any clinical outcome parameter. A high perfusion of the ipsilateral non-targeted lobe correlated with significant better outcomes in six minutes walk test ( $p=0.014$ ) and a high heterogeneity index with better outcomes in FEV1 ( $p=0.012$ ). This is the first study defining clear cut-off criteria to distinguish between Chartis phenotypes. The new postoperative management helps to reduce the pneumothorax rate. This study also reveals new attributes that associate with positive outcomes for patient selection prior to ELVR.

## **Einleitung**

Die COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) wird nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) schon 2030 die dritthäufigste Todesursache darstellen. Im Jahre 2004 waren 64 Millionen Menschen weltweit an COPD erkrankt und über 3 Millionen starben an den Folgen der Krankheit. In Deutschland sind etwa 15% der über 40-Jährigen betroffen [1]. Pharmakologische Interventionen können zwar die Symptomatik positiv beeinflussen, jedoch die fortschreitende Alveolardestruktion, welche COPD-Patienten charakterisiert, nicht wirksam aufhalten. Einen neuen Therapieansatz zur kausalen Intervention bei hochemphysematösen COPD Patienten stellt die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) dar. Dabei werden im Rahmen einer bronchoskopischen Sitzung Einwegventile aus einem Nitinolgerüst mit Silikonüberzug in die Lobar-, Segmental-, oder Subsegmentalbronchien des COPD-Patienten implantiert. Beim Einatmen schließen sich die Ventile, während sie beim Ausatmen Luft und Sekret ausströmen lassen. Der durch mehrere Ventile okkludierte Lungenlappen bildet so im Idealfall Atelektasen aus. Die Folge ist ein Volumenshift zu funktionelleren Lungenarealen, wodurch Totraum, Hyperinflation und „Air trapping“ sinken und der Ventilations-Perfusionsindex verbessert wird. Dies stellt die physiologische Basis der Lungenvolumenreduktion dar [2]. Die erste randomisierte, prospektiv multizentrische Ventilstudie „VENT“ (Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial) [3] zeigte die Wirksamkeit der ELVR anhand einer signifikant verbesserten FEV1 (Einsekundenkapazität) der behandelten Patienten. Weitere Ventilstudien bestätigten, dass durch die ELVR Lungenfunktion, Lebensqualität und körperliche Belastbarkeit von COPD-Patienten deutlich verbessert werden können [4-9]. Subgruppenanalysen dieser Studien zeigen, dass ausschließlich Patienten ohne kollaterale Ventilation (CV) von der ELVR mit Ventilen profitieren können.

CV stellt kein pathologisches Phänomen dar, ist jedoch häufiger bei COPD-Patienten anzutreffen und die Bedeutung der Kollateralverbindungen steigt dem dem Emphysemgrad [10-19]. Die Kollateralen können zwischen den Alveolen ausgebildet sein (Kohn-Poren) [20], zwischen Alveolen und Bronchiolen (nach Lambert) [21] oder zwischen terminalen Bronchiolen (nach Martin) [22]. Bei Vorhandensein dieser Kollateralverbindungen kann Luft während der Inspiration in den mit Ventilen okkludierten Lungenlappen eindringen und schmälert hierdurch deutlich den Therapieerfolg [23-25]. Die Kollateralverbindungen können mittels unterschiedlicher Techniken gemessen und dargestellt werden, wobei insbesondere das Chartis-Messgerät (Pulmonx, USA) [26] und neuerdings auch HRCT-Analysen im klinischen Alltag bevorzugt eingesetzt werden [27-29].

Das Chartis-Messsystem besteht aus einer Konsole und einem Katheter mit aufblasbarem Ballon an dessen Ende, mit dem der zu messende Lungenabschnitt im Rahmen einer bronchoskopischen Sitzung okkludiert wird. Ein Sensor in der Chartiskonsole erfasst die Atemvolumina bei Expiration, den sogenannten Expirationsspitzenfluss („expiratory peak flow“, ExpF, siehe Abb.1). Bei Vorhandensein von CV strömt immer wieder neue Luft in den zu messenden Lungenlappen und der ExpF bleibt auf hohem Niveau, der Patient ist dann CV positiv (Abb.1a). Bei einem Patienten ohne CV (CV negativ) nimmt der ExpF mit zunehmender Entleerung des gemessenen Lungenlappens stetig ab (Abb. 1b). Der Quotient aus ExpF und Inspirationsdruck ergibt die Widerstandskurve („Resistance“, Rndx). Sie ist bei CV positiven Patienten auf einem konstant niedrigen Niveau, und lässt einen Anstieg bei CV negativen Patienten erkennen. Als weiteres Chartis pattern wurde der „Low-Flow“ (LF) Phänotyp beschrieben (Abb. 1c), über dessen Bedeutung allerdings noch wenig bekannt ist [30-34]. Eine Problematik in der klinischen Praxis stellt aufgrund des Fehlens klarer Kriterien die Beurteilung der Chartisbefunde dar; nur wenige Befunde sind so eindeutig wie die gezeigten Musterbeispiele (Abb. 1). Ein Ansatz dieser Arbeit ist es daher genaue Kriterien zu definieren, welche die einzelnen Chartis-Phänotypen charakterisieren und unterscheiden (siehe Chartis-Publikation: „Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing“). Dies hilft in der klinischen Praxis dem Bronchoskopeur bei der Entscheidung, ob der COPD-Patient mit Ventilen behandelt werden kann (CV negativer Chartis-Phänotyp) oder nicht (CV positiver Chartis-Phänotyp). Für CV positive Patienten stehen andere Techniken der Lungenvolumenreduktion zur Verfügung [35-37].

Das Auftreten von Pneumothoraxen bedingt durch rasche Volumenshifts nach Ventilimplantation stellt ein ernsthaftes Risiko dar und tritt bei bis zu 25% aller behandelten Patienten auf [38]. Pneumothoraxe können, unabhängig von der Ventilimplantation, unter anderem durch Valsalva-Manöver, Husten und körperliche Aktivität verursacht werden [39-41]. Die mechanische Belastung der Lunge kann bei diesen Aktivitäten um den Faktor 20 steigen [42]. Da die klinischen Outcomes der Patienten in Studien nur auf Kosten einer stetig höheren Pneumothoraxrate verbessert werden konnten, ist ein weiteres Ziel dieser Arbeit, Methoden zu finden, wodurch die Pneumothoraxrate signifikant gesenkt werden kann, ohne die klinischen Outcomes zu beeinträchtigen (siehe Pneumothorax-Publikation: „Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence“).

Die gängigsten Outcomeparameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs wenige Monate nach Ventilimplantation sind die Einsekundenkapazität (FEV1), der 6-Minuten-Gehtest (6MWT), welcher misst, wie viele Meter Gehstrecke der Patient in sechs Minuten zurücklegt, das St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), ein Fragebogen zum subjektiven Befinden des Patienten, sowie die Ziellappen-Volumenreduktion (TLVR), welche durch Computeranalysen von CT-Aufnahmen ermittelt wird. Die bisher publizierten prädiktiven Faktoren für ein gutes Ansprechen nach ELVR sind ein CV negativer Status und eine erfolgreiche komplette Okklusion des Ziellappens durch Ventile. Dagegen besteht Uneinigkeit darüber, ob der Emphysemgrad der Lunge ebenfalls einen Selektionsparameter darstellt. Während die VENT-Studie bei Patienten mit heterogen verteiltem Lungenempysem ein signifikant besseres klinisches Outcome fand, konnte dies in einigen Folgestudien nicht bestätigt werden [4, 43-44]. Es ist zudem zu erwähnen, dass unterschiedliche Selektionsparameter wiederum unterschiedliche Outcomeparameter bedingen können. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, inwiefern unterschiedliche Emphysem-, und Perfusionsmuster der Lunge als Selektionsparameter den Therapieerfolg gemessen an unterschiedlichen Outcomeparametern vorhersagen können (siehe Selektionsparameter-Publikation „Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy“).

## **Methoden**

Der Ventilimplantation ging ein Selektionsprozess adäquater Patienten voraus. In einem ersten ambulanten Setting an der Charité in Berlin wurden ein Lungenfunktionstest mit Sauerstoff-Diffusionskapazitätsuntersuchung, 6MWT, SGRQ, sowie eine Blutgasanalyse durchgeführt und die Medikation der Patienten optimiert. Anschließend wurde eine CT-Untersuchung durchgeführt, und mit der Software MevisPulmo3D (Fraunhofer, Bremen) der Emphysemgrad der einzelnen Lungenlappen errechnet. In einem zweiten ambulanten Setting wurden die Patienten bronchoskopiert und mit der Chartiskonsole auf das Vorhandensein von Kollateralverbindungen untersucht. Die Chartis-Untersuchungen wurden unter Spontatmung durchgeführt, bei unklaren Befunden wurde der entsprechende Lungenlappen zusätzlich unter Hochfrequenzbeatmung gemessen und die ipsilateralen Lungenlappen auf das Vorhandensein von Kollateralverbindungen untersucht. Nur Patienten, bei denen CV in mindestens einem Lungenlappen durch die Chartisuntersuchung ausgeschlossen werden konnte, kamen für eine Ventilimplantation in Frage. Weitere Selektionskriterien für die ELVR waren volljährige Patienten mit COPD-Gold Stadium III oder IV, einer FEV1 pred. zwischen 15 und 50%,

Nichtraucherstatus verifiziert durch HbCO unter 2%, Body-Mass-Index (BMI) unter 35kg/m<sup>2</sup>, und unter Ausschluss von Komorbiditäten wie pulmonarer Hypertension und schwerwiegenden kardialen Erkrankungen. Zur Ventileinlage wurden die Patienten am Vortag stationär aufgenommen. Zephyr-Ventile (Pulmonx, USA) wurden unter gleichen Bronchoskopiebedingungen wie bei der Chartisuntersuchung mit flexiblem Bronchoskop unileral in Lobar-, Segmental-, oder Subsegmentalbronchien der Patienten implantiert. Als Ziellappen wurde zuvor jener Lappen unter Ausschluss von CV und mit höchstem Emphysemgrad ausgewählt. Röntgen-Thoraxbilder wurden unmittelbar vor Ventileinlage, sowie am Tag 1 und 3 nach der Intervention angefertigt, um atelektatische Veränderungen zu verfolgen und einen Pneumothorax auszuschließen. 3 Monate nach Ventileinlage erfolgte die Evaluation der klinischen Outcomes mit Lungenfunktionstest und Sauerstoff-Diffusionskapazitätsuntersuchung, 6MWT, SGRQ, und CT-Bildgebung. Ein TLVR >350ml wurde als signifikante Lungenvolumenreduktion definiert [43].

Bei der Chartis-Publikation wurden alle validen Chartismessungen an der Charité in Berlin zwischen 2010 und 2015 von insgesamt 166 Patienten berücksichtigt. Diese Chartisbefunde wurden retrospektiv analysiert. Zunächst wurden die Befunde durch visuelle Analyse des Expirationsflusses und des Widerstandes in unterschiedliche Chartis-Phänotypen unterteilt. Es erfolgte eine softwaregestützte (LabView, National Instruments, USA) Analyse der Chartis-Parameter aller Chartisbefunde: Expirationsspitzenfluss (ExpF, ml/min), Widerstand (R<sub>ndx</sub>, cm H<sub>2</sub>O × s/ml) und totales Expirationsvolumen (Tvol, ml) nach jeweils 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten Chartis-Messdauer. Die Ergebnisse wurden durch ANOVA-Analysen miteinander verglichen. Zur Validierung der neu entwickelten Kriterien wurden 7 Medizinstudenten im vierten Studienjahr 100 zufällig ausgewählte Chartisbefunde und ein Kriterienkatalog zur Phänoypisierung der Chartisbefunde vorgelegt (Interrater-Reliabilität). Zur Analyse der Intrarater-Reliabilität phänotypisierten die Medizinstudenten die gleichen 100 Chartisbefunde am darauffolgenden Tag in umgekehrter Reihenfolge.

Die Pneumothoraxstudie verfolgt den Ansatz, das an der Charité beobachtete Auftreten von Pneumothoraxen nach Ventilimplantation im Zusammenhang von Husten und körperlicher Aktivität durch strikte Bettruhe nach Ventilimplantation sowie medikamentöser Hustenunterdrückung durch Codein zu verhindern. 72 konsekutiv mit Ventilen behandelte Patienten wurden in zwei Gruppen mit unterschiedlichem postinterventionellem Management unterteilt: 32 Patienten erhielten „Standard medical care“ (SMC) ohne jegliche postinterventionelle Einschränkungen; die Patienten wurden aufgefordert, sich nach der

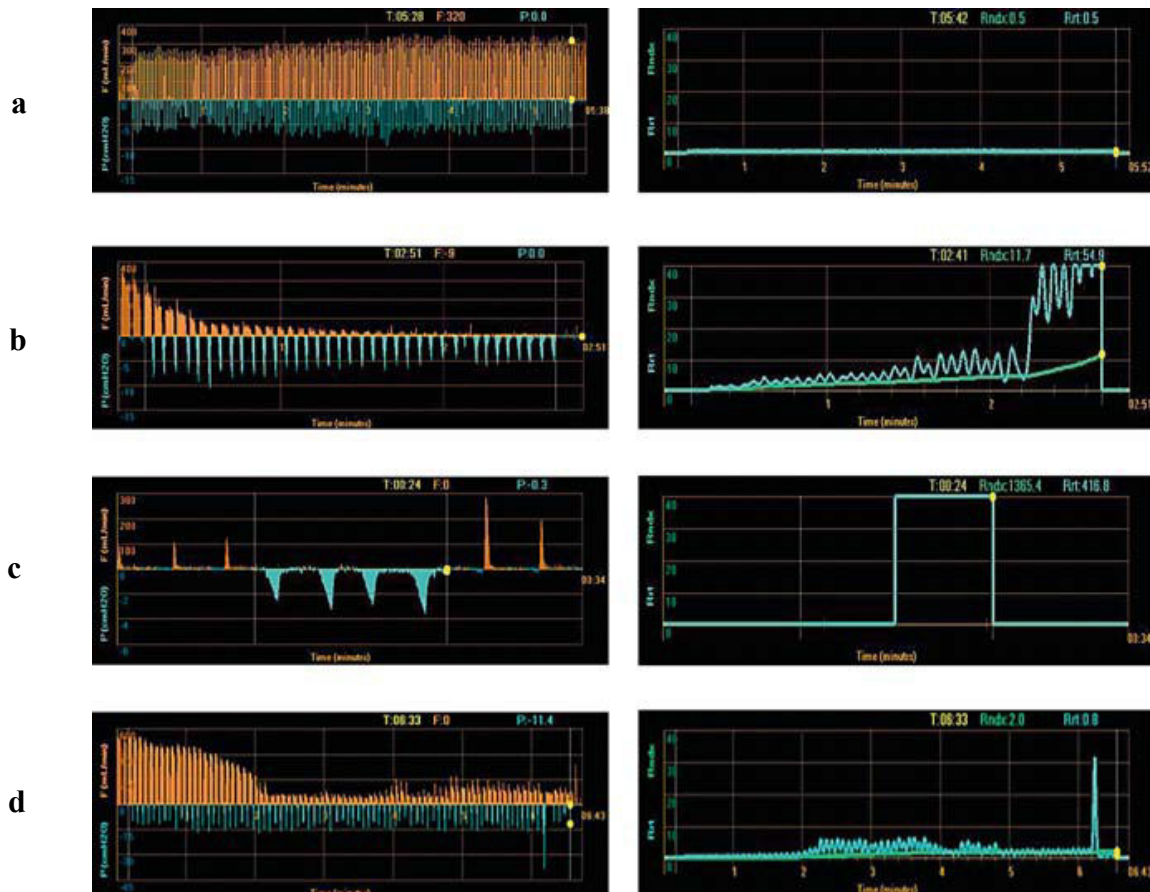


Ventilimplantation zu mobilisieren, um das Thromboserisiko zu senken, und erhielten zudem medikamentöse Thrombose-, und Antibiotikaprophylaxe. Die andere Kohorte („Modified medical care“, MMC), bestehend aus 40 Patienten, wurde zusätzlich zur SMC 48 stündiger strikter postinterventioneller Bettruhe sowie bei Bedarf medikamentöser Hustenunterdrückung durch Codein unterworfen. Die Komplikationen innerhalb von 3 Monaten nach Ventilimplantation wurden in beiden Kohorten retrospektiv miteinander verglichen, ebenso wie die klinischen Outcomes nach 3 Monaten.

Die Selektionsparameterstudie untersuchte retrospektiv Patienten, bei denen neben den Low-Dose-CT-Untersuchungen (General Electric Inc, USA) nach immer gleichem Studienprotokoll vor und 3 Monate nach Ventilimplantation auch Baseline-SPECT (single photon emission computed tomography)-Perfusionsszintigraphien durchgeführt wurden, um herauszufinden, ob und wie die klinischen Outcomes durch unterschiedlichen Emphysemgrad und unterschiedliche Perfusionsverhältnisse der Lunge beeinflusst werden. Es wurde der jeweilige Median der Ziellappen ("target lobe", TL)-Perfusion, der Perfusion des unbehandelten ipsilateralen Lungenlappens zum Ziellappen (INL) sowie des Heterogenitätsindex (HI) der Emphysemuntersuchungen ermittelt und die Patienten in acht Gruppen unterteilt, je nachdem, ob sie über oder unter dem Median für Perfusion und Emphysemgrad lagen: Hoher HI und hohe INL/TL, hoher HI und niedrige INL/TL, niedriger HI und hohe INL/TL, niedriger HI und niedrige INL/TL. Die klinischen Outcomes dieser acht Untergruppen wurden anschließend korreliert und untereinander verglichen.

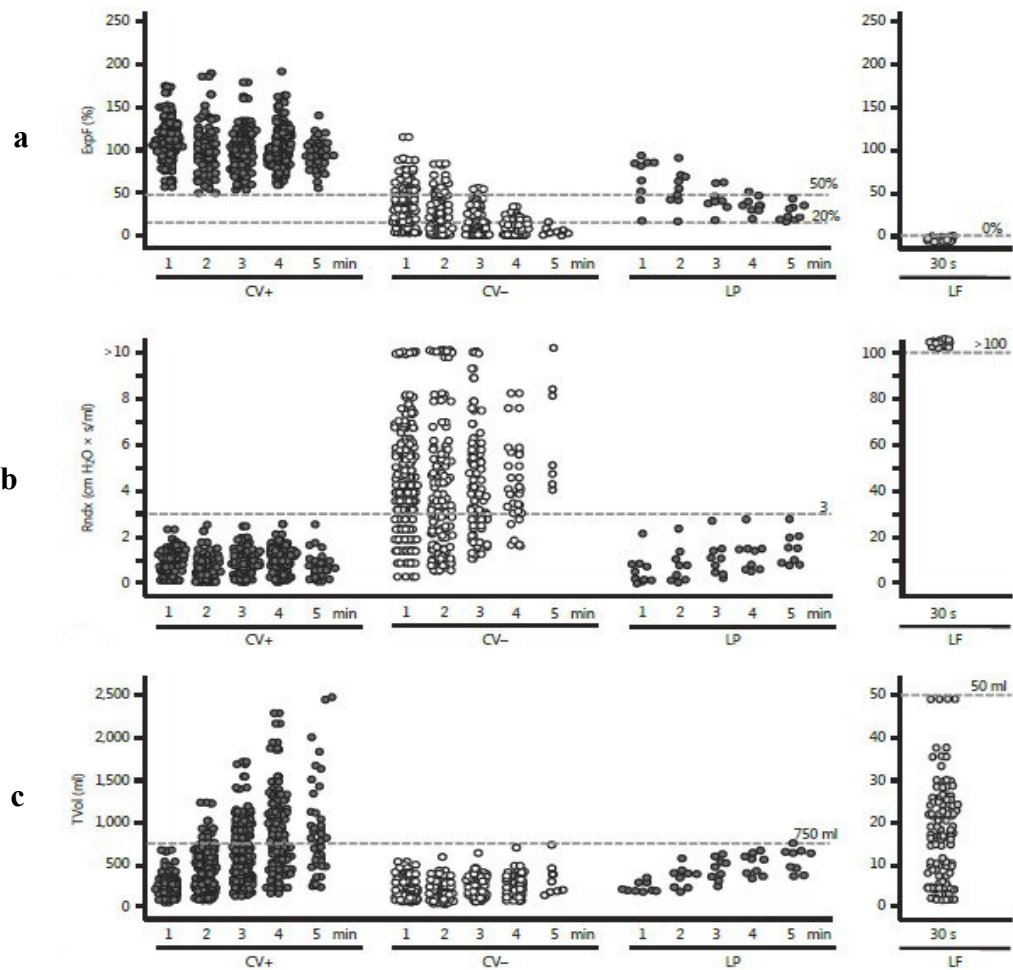
## **Ergebnisse**

Es wurden 406 valide Chartismessungen, entsprechend 406 unterschiedlichen Lungenlappen von 166 COPD-Patienten analysiert. Es konnten vier Chartis-Phänotypen unterschieden werden: CV positiv, CV negativ, Low Flow (LF) und Low Plateau (LP); siehe Abb.1. Von den 406 eingeschlossenen Chartismessungen waren 154 CV positiv, 167 CV negativ, 76 LF und 9 LP. Die softwaregestützten Analysen des ExpF (Abb. 2a) zeigten, dass kein CV positiver Lungenlappen einen Abfall über 50% im Vergleich zur Baseline hatte ( $p=0.1$ ), dahingegen aber bei allen CV negativen Befunden ein über 50%-iger Abfall innerhalb von 4 Minuten Messdauer zu konstatieren war ( $p<0.001$ ) und ein über 80%-iger Abfall ( $\text{ExpF} < 20\%$ ) innerhalb von 5 Minuten ( $p<0.001$ ).



**Abbildung 1:** Die Chartis-Phänotypen: In der linken Spalte ist die Expirationsfluss-Kurve (ExpF) in orange dargestellt, sowie der Inspirationsdruck (blau). In der rechten Spalte ist in grün die Widerstandskurve (Rndx) dargestellt, sowie der kumulative Widerstand in blau. a) CV positiv: Kein Abfall des ExpF und kein Anstieg der Rndx. b) CV negativ: Abfall des ExpF und Anstieg des Rndx. c) Low Flow: Steiler Abfall des ExpF auf die Nulllinie und abrupter Anstieg der Rndx. d) Low Plateau: Abfall des ExpF auf eine Plateauphase ohne signifikanten Anstieg des Rndx.

Die softwaregestützten Analysen des ExpF (Abb. 2a) zeigten, dass kein CV positiver Lungenlappen einen Abfall über 50% im Vergleich zur Baseline hatte ( $p=0.1$ ), dahingegen aber bei allen CV negativen Befunde ein über 50%-iger Abfall innerhalb von 4 Minuten Messdauer zu konstatieren war ( $p<0.001$ ) und ein über 80%-iger Abfall ( $\text{ExpF} < 20\%$ ) innerhalb von 5 Minuten ( $p<0.001$ ). Die LP-Lungenlappen zeigten nach Erreichen der Plateauphase einen ExpF zwischen 20% und 50% und konnten damit von CV positiv und CV negativ unterschieden werden ( $p<0.001$ ). Bei LF war ein ExpF-Abfall auf null innerhalb der ersten 30 Messsekunden zu konstatieren ( $p<0.0001$ ). Damit weisen alle 4 Phänotypen zu allen Chartis-Messzeitpunkten einen signifikant unterschiedlichen ExpF auf ( $p<0.0001$ , ANOVA).



**Abbildung 2:** Die Chartisparameter: ExpF ( a ), Rndx ( b ) und TVol ( c ) wurden für jeden Chartis-Phänotyp nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten analysiert. Jeder Kreis stellt eine Chartismessung dar und die grauen Linien die abgeleiteten Grenzwerte.

Bezüglich der Rndx (Abb. 2b) zeigen alle CV positiven und LP-Lungenlappen einen Wert unter  $3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s/ml}$  ( $p=0.0$ , ANOVA) bei auch visuell nicht diskriminierbarem Kurvenverlauf. Dagegen hatten die CV negativen Messungen eine Rndx stets über  $3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s/ml}$  ( $p<0.0001$ ). Die LF-Messungen werden durch eine Rndx über  $100 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s/ml}$  innerhalb von 30 Messsekunden charakterisiert ( $p<0.0001$ ).

Als weiterer Chartisparameter wurde das TVol (Abb. 2c) analysiert. CV positive Lungenlappen zeigten ein signifikant höheres TVol als die drei anderen Phänotypen ( $p<0.001$  nach 4 Minuten, ANOVA). 99% aller CV negativen Lungenlappen zeigten ein TVol unter 500ml, während 89% aller CV positiven Messungen ein TVol über 500ml nach 5 Minuten aufwiesen. LP-Lappen hatten ein signifikant höheres TVol als CV negative Lappen ( $p=0.002$  nach 4 Minuten). LF

konnte durch ein extrem geringes TVol von unter 50ml nach nur 30 Messsekungen von allen anderen Phänotypen diskriminiert werden ( $p < 0.001$  ANOVA). Die Inter-, und Intraobserverreliabilität beim Validieren der Chartisbefunde durch 7 Medizinstudenten betrug jeweils  $\kappa > 0.9$ . LF trat ausschließlich in den Unterlappen und LP nur in den Oberlappen auf, und die linke Lungenseite war signifikant häufiger CV negativ als die rechte Lungenseite.

Die klinischen Outcomes von 52 mit Ventilen behandelten Patienten zeigten gleichwertige und signifikante Verbesserungen der FEV1, Vitalkapazität (VC), und TLVR bei behandelten CV negativen Ober-, und Unterlappen, sowie LF-Unterlappen. Bei den Baselinecharakteristika der zwei Kohorten der Pneumothoraxstudie gab es keine Unterschiede (Alter, BMI, pack years, COPD-Stadium, Emphysemdistribution, Anzahl und Lokalisation der implantierten Ventile, Lungenfunktions-, und Diffusionsparameter, 6MWT, SGRQ alle  $p > 0.5$ ), mit Ausnahme des Geschlechterverhältnisses: 25 Patienten der SMC-Kohorte (78%) aber nur 20 Patienten der MMC-Kohorte (50%) waren männlich ( $p = 0.01$ ). Bezüglich der Komplikationen nach Ventilimplantation noch während der Hospitalisation, die bei beiden Kohorten  $7 \pm 1$  Tage andauerte ( $p = 0.1$ ), waren keine Todesfälle festzustellen. Insgesamt ereigneten sich 10 Pneumothoraxe, alle innerhalb 4 Tagen nach Ventilimplantation und auf der ipsilateralen Seite des Ziellappens. Die Pneumothoraxrate der SMC-Kohorte (25%,  $n = 8$ ) war signifikant höher als die der MMC-Kohorte (5%,  $n = 2$ ,  $p = 0.02$ ). Bei beiden Kohorten traten keinerlei thromboembolischen Ereignisse auf und es waren keine signifikanten Unterschiede bei Pneumonien (SMC  $n = 1$  vs. MMC  $n = 3$ ,  $p = 0.4$ ) und Exazerbationen ( $n = 8$  in beiden Kohorten,  $p = 0.8$ ) zu konstatieren.

Auch bei den erfassten Komplikationen zwischen Entlassung bis 3 Monate nach Ventilimplantation gab es keinerlei signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten. Es trat noch ein Pneumothorax in der MMC-Kohorte zwei Monate nach Ventilimplantation auf (vs.  $n = 0$  in der SMC-Kohorte,  $p = 0.4$ ), keine thromboembolischen Ereignisse, und auch bei den Exazerbationen (SMC  $n = 16$  vs MMC  $n = 12$ ,  $p = 0.1$ ) und Pneumonien (SMC  $n = 12$  vs MMC  $n = 7$ ,  $p = 0.1$ ) gab es keine Unterschiede. Beim Vergleich der klinischen Outcomes beider Kohorten zeigten sich ebenfalls keine Unterschiede: Die FEV1 verbesserte sich prozentual zur Baseline um  $+21.4 \pm 1\%$  in der SMC und um  $+22.7 \pm 4\%$  in der MMC-Kohorte ( $p = 0.7$ ) und 81% der SMC und 79% der MMC-Kohorte erreichten eine signifikante TLVR ( $p = 0.9$ ).

Auch die 57 mit Ventilen behandelten und in die Selektionsparameter-Studie eingeschlossenen Patienten erzielten signifikante klinische Outcomes bezüglich der Outcomeparameter FEV1:  $23.8\% \pm 24.9\%$ , TLVR  $1184 \pm 577$  mL, Residualvolumen (RV)  $-8.0\% \pm 17.3\%$ , VC  $15.9\% \pm 23.2\%$ ,

SGRQ  $-10.1 \pm 14.0$  Punkte, und 6MWT  $34.6 \pm 62.3$  m (bei allen  $p < 0.001$ ). Bei der Analyse des Einflusses des Emphysemcores auf die klinischen Outcomes ergab sich ein Median von 12,2% des HI. Die Patientenkohorte mit einem HI über 12,2% erzielte dabei signifikant bessere klinische Outcomes im Bezug auf die FEV1 (prozentualer FEV1-Anstieg zur Baseline:  $32,7 \pm 27,3\%$ ) als die Kohorte mit einem HI unter 12,2% (FEV1-Anstieg  $14,9 \pm 19,9\%$  zur Baseline),  $p=0.012$ . Andere Outcomeparameter wurden durch den Selektionsparameter der Emphysemverteilung nicht signifikant beeinträchtigt.

Bei der Analyse des Einflusses des Selektionsparameters der Lungenperfusion auf die klinischen Outcomes ergab sich ein Median der Perfusion des TL von 8,11% und ein Median der Perfusion des INL von 14,7%. Keine Korrelation eines Outcomeparameters zur TL-Perfusion war zu konstatieren, wohingegen das 6MWT-Outcome signifikant durch die INL-Perfusion beeinflusst wurde: Patienten mit einer INL-Perfusion unter 14,4% verbesserten sich im 6MWT um  $8,0 \pm 45,3$ m im Vergleich zu Patienten mit einer INL-Perfusion über 14,4%, die sich im 6MWT um  $58,8 \pm 69,6$ m verbesserten ( $p=0.014$ ). Die anderen Outcomeparameter korrelierten nicht mit der INL-Perfusion. Ebenso konnten keinerlei Korrelationen zwischen den acht Subgruppen mit hoher und niedriger TL/INL-Perfusion sowie hohem und niedrigem HI festgestellt werden.

## **Diskussion**

Derzeit gibt es weder einen Goldstandard noch bewährten Algorithmus zur Detektion von CV in der Lunge. Chartis hat sich seit 2009 zunehmend im klinischen Alltag durchgesetzt, Alternativen und Komplementierungstechniken sind visuelle und quantitative CT-Fissurenanalysen. Studien zeigten eine sehr geringe Reliabilität bei visuellen CT-Interpretationen [45], wohingegen quantitative CT-Analysen heute immer häufiger alleine oder zusammen mit Chartis eingesetzt werden. Beide Techniken weisen eine vergleichbare Effizienz bei der Selektion geeigneter Patienten zur ELVR auf [43-44].

Da im klinischen Alltag aufgrund des Fehlens klarer Kriterien zur Interpretation von Chartisbefunden Schwierigkeiten beim Befunden und Phänotypisieren auftreten, war es vorrangiges Ziel dieser Arbeit, Chartiskriterien zu definieren, anhand derer die Chartisphänotypen unterschieden werden können. Es konnten vier Chartis-Phänotypen unterschieden werden, und damit wurde neben den bereits bekannten CV negativ, CV positiv und LF der LP-Phänotyp erstmals beschrieben. Er trat ausschließlich in den Oberlappen auf.

Der Rndx Grenzwert von  $3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s/ml}$  ist geeignet, um CV positive von CV negativen Befunden zu unterscheiden, ebenso wie der als Alleinstellungsmerkmal sehr hohe Wert von  $>100 \text{ m H}_2\text{O} \times \text{s/ml}$  innerhalb der ersten 30 Messsekunden bei LF. LP kann anhand der Rndx

nicht von CV positiv unterschieden werden, wofür es den beiden anderen Chartis-Parametern ExpF und TVol bedarf.

Bezüglich des ExpF lag der LP-Phänotyp zwischen 20% und 50%, der CV negativ-Phänotyp unter 20%, und die CV positiven Befunde über 50%. Bei LF-Befunden war ein steiler Abfall auf null innerhalb 30 Messsekunden zu beobachten. Alle Phänotypen können damit anhand des signifikant unterschiedlichen ExpF gut voneinander abgegrenzt werden.

Beim TVol betrug der ermittelte Grenzwert 500ml, um zwischen CV positiv und CV negativ zu unterscheiden. Sobald ein TVol von 500ml erreicht wird, kann die Chartismessung abgebrochen und der Lungenlappen als CV positiv definiert werden. Nur eine von 167 CV negativen Messungen lag überhalb der Grenze von 500ml, bedingt durch ein sehr hohes Atemvolumen der ersten Atemzüge während der Messung, was vermutlich auf unkorrekte Analgesierung zurückzuführen war. Alle LF-Messungen wiesen ein TVol unterhalb von 50ml auf und können damit wirksam gegenüber allen anderen Phänotypen abgegrenzt werden.

Die neu definierten Chartiskriterien, deren Applizierbarkeit und Reproduzierbarkeit in der Studie validiert wurden, erlauben es zukünftig, Chartismessungen anhand konkreter Merkmale zu charakterisieren und phänotypisieren. Dabei ist die Unterscheidung zwischen CV positiven (keine Empfehlung für ELVR) und CV negativen (Empfehlung für ELVR) Chartisbefunden von vorrangiger Bedeutung. Es traten jedoch auch die zwei weiteren Phänotypen LF und LP auf, wobei völlig unklar ist, ob ein Patient mit einem dieser Phänotypen von einer Ventilimplantation profitieren kann oder nicht. Insbesondere über Ursachen und Behandlungsoptionen von LF wird häufig spekuliert [31-33], wobei noch keine Daten größerer Studien zur Verfügung stehen. Im Rahmen dieser Arbeit wurden 9 LF-Unterlappen, bei denen Kollateralverbindungen durch CV negative Messungen des ipsilateralen Oberlappens ausgeschlossen wurden, mit Ventilen behandelt. Es zeigten sich signifikante Outcomes bezüglich der FEV1 ( $p=0.003$ ), VC ( $p=0.022$ ), und TLVR ( $p=0.002$ ), die gleichwertig mit den Outcomes von CV negativen Lungenlappen waren. Es kann daraus abgeleitet werden, dass Patienten mit LF-Lungenlappen von einer Ventilimplantation profitieren können, wenn bei diesen Patienten zuvor im ipsilateralen Lungenlappen ein CV negativer Status festgestellt wurde. Über die physiologischen Ursachen von LF existieren verschiedene Hypothesen, wobei ein Bronchialkollaps während der Chartismessung als die wahrscheinlichste Erklärung angenommen wird [31-33, 46]. Völlig unklar ist, ob LP, der im Rahmen dieser Arbeit erstmals beschriebene und sehr selten auftretende Phänotyp, erfolgreich mit Ventilen behandelt werden kann. Nur einer der neun LP-Lappen wurde mit Ventilen behandelt, welche jedoch aufgrund häufiger Exazerbationen vor der 3-Monats-Outcomekontrolle gezogen werden mussten. Über die Ursachen des LP herrscht

ebenfalls Unklarheit. Möglicherweise kommen Mikrokollateralverbindungen in Frage, wobei es Aufgabe weiterer Studien sein wird herauszufinden, ob diese hypothesierten Mikrokollateralen den Erfolg der Ventilimplantation schmälern.

Als limitierende Faktoren der Studie ist das retrospektive Design zu nennen. Alle Chartismessungen, die in die Studie eingeschlossen wurden, wurden unter Spontanatmung durchgeführt. Es ist daher unklar, ob die Chartiskriterien auf Hochfrequenz-Chartismessungen übertragen werden können, die in einigen Zentren standardmäßig durchgeführt werden.

Die Pneumothorax-Studie zeigte, dass das neu implementierte postinterventionelle Management mit strikter Bettruhe und bei Bedarf medikamentöser Hustensuppression die Pneumothoraxrate signifikant senken konnte, von 25% auf 5%. Dies ging nicht zu Lasten der klinischen Outcomes, die in SMC und MMC-Kohorte beidseits signifikante und gleichwertige Verbesserungen erkennen ließen. Beim Vergleich der Pneumothoraxrate der SMC-Kohorte von 25% mit den Pneumothoraxraten der ersten publizierten Chartisstudien: VENT-Study 4,2% [3] und Euro-VENT [4] 5,0% stellt sich die Frage, warum signifikant mehr Pneumothoraxe in der Patientenkohorte dieser Arbeit auftraten. Dies hat zum einen methodische Gründe: Die VENT-Studie erfasste nur komplizierte Pneumothoraxe mit einer Dauer über 5 Tagen, während bei der aktuellen Arbeit alle Pneumothoraxe eingeschlossen wurden. Außerdem hatte nur etwa ein Drittel aller Patienten der VENT und Euro-Vent Studie komplette Fissuren, was bedeutet, dass ein großer Anteil CV positiver Patienten behandelt wurde. Dies erklärt auch die wesentlich besseren Outcomes der aktuellen Arbeit (FEV1+21,4±1% proz. zur Baseline, TLVR 953±134ml) im Vergleich zur VENT-Studie (FEV1: +4,3% proz. zur Baseline, TLVR 378,4ml). Neuere Studien, bei denen nur CV negative Patienten mit Ventilen behandelt wurden, zeigten vergleichbare Outcomes bei deutlich höherer Pneumothoraxrate: : 23% Gompelmann et al. [38] sowie Bosc et al [47]. Zusammengefasst zeigen die Daten dieser Arbeit, dass die Pneumothoraxrate durch ein neues postoperatives Management signifikant gesenkt werden kann, ohne Einbußen bei den klinischen Outcomes hinnehmen zu müssen. Es muss als limitierender Faktor das signifikant unterschiedliche Geschlechterverhältnis in beiden Kohorten kritisch kommentiert werden. Signifikant mehr Männer in der SMC-Kohorte wurden mit Ventilen behandelt und bekanntlich haben Männer ein höheres Risiko für Spontanpneumothoraxe [48-51]. Es gibt jedoch keine Evidenz dafür, dass dies auch auf Pneumothoraxrate nach ELVR zutrifft [3-9]. Es gibt keine methodische Erklärung für das signifikant unterschiedliche Geschlechterverhältnis in der SMC-und MMC-Kohorte. Es wurden alle Patienten, sowohl Frauen als auch Männer, nach Ausschluss von CV in die Studie eingeschlossen. Durch das

retrospektive Studiendesign kann ein Selektionsbias jedoch nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Auch ist die sehr geringe Anzahl von nur 10 Pneumothoraxen zu erwähnen. Bereits geringste Änderungen der Pneumothoraxrate beeinflussen damit das Studienoutcome erheblich. Die 48-stündige strikte Bettruhe nach Ventilimplantation ist gleichbedeutend mit einem Paradigmenwechsel und muss besonders kritisch hinterfragt werden. Im klinischen Alltag wird eine möglichst frühe postoperative Mobilisierung der Patienten zur Verminderung des Thromboserisikos angestrebt, und durch die strikte Bettruhe ist als ungewünschte Folge eine erhöhtes Auftreten von Pneumonien und thromboembolischen Ereignissen denkbar. Dies traf jedoch auf die MMC-Kohorte nicht zu; die postinterventionellen Komplikationen waren nicht unterschiedlich im Vergleich zur SMC-Kohorte. Das Auftreten eines Pneumothorax zwei Monate nach Ventilimplantation in der MMC-Kohorte ist zwar nicht statistisch signifikant, lässt aber nicht ausschließen, dass die strikte Bettruhe das Auftreten der Pneumothoraxe nur verzögert, was sogar gefährlicher wäre als das Auftreten kurz nach Ventilimplantation unter stationärer Beobachtung. Über die adäquate Dauer der Bettruhe kann diskutiert werden. Durch Beobachtungen des Auftretens von Pneumothoraxen meist innerhalb der ersten 48 Stunden nach Ventilimplantation wurde dieser Zeitraum festgelegt, es ist aber auch denkbar, dass kürzere Bettruhe die Komplikationsrate verringert, oder eine längere Bettruhe weitere Pneumothoraxe verhindern kann. Ebenso unklar ist der Einfluss von Codein bei der Hustenunterdrückung. Es ist unbekannt, wie viel die Patienten in beiden Kohorten wirklich gehustet haben, und ob die Pneumothoraxe eher auf die Bettruhe oder eher auf die Hustenunterdrückung zurückzuführen sind.

Bei der Selektionsparameter-Studie konnten Korrelationen zwischen INL-Perfusion und 6MWT sowie HI und FEV1-Outcome festgestellt werden. Der 6MWT wird als Prädiktor zur Einschätzung des Mortalitätsrisikos bei COPD-Patienten verwendet [52]. In der vorliegenden Arbeit konnte der 6MWT nur durch die INL-Perfusion beeinflusst werden, wohingegen die Rolle der TL-Perfusion unbekannt bleibt. Eine Studie [53] zeigte, dass eine niedrige TL-Perfusion ein besseres 6MWT-Outcome bedingen kann. Es ist anzunehmen, dass eine hohe INL-Perfusion einen funktionellen Lungenlappen charakterisiert und eine niedrige TL-Perfusion auf einen geschädigten Ziellappen hinweist. Als ideales Patientenkollektiv für ELVR können basierend auf der Studienlage Patienten mit hoher INL-Perfusion, aber geringer TL-Perfusion angenommen werden. Nach erfolgreicher Ventilimplantation sinkt das TL-Volumen und die Perfusion wird geringer, dafür steigen aber meist im INL und in der kontralateralen Lunge Volumen und



Perfusion an [54]. Dies betont die Wichtigkeit nicht nur des TL, sondern auch des INL bei der ELVR.

Neue Studien zeigen, dass auch die Behandlung unterschiedlicher Lungenlappen unterschiedliche Outcomeparameter beeinflussen können. Die Unterlappen zeigten beispielsweise eine höhere Assoziation zur FEV1 als die Oberlappen [55-56]. Die Daten der vorliegenden Arbeit zeigen, dass Patienten mit einer großen Differenz der Emphysemdistribution zwischen TL und INL eher von einer Ventilimplantation profitieren können. Dennoch ist die Studienlage nicht eindeutig, einige Studien zeigen ein besseres Outcome für das heterogen verteilte Emphysem [3], während andere Studien diesen Zusammenhang nicht beobachten können [3, 9, 44]. Bei der Subgruppenanalyse fiel auf, dass Patienten mit niedriger INL-Perfusion und niedrigem HI trotz CV negativem Status und kompletter Okklusion des Ziellapens nicht in vollem Umfang von der Ventilimplantation profitieren konnten. Es sollten bei der Auswahl geeigneter Patienten zur ELVR daher über den CV negativen Status hinaus weitere Selektionsparameter in Betracht gezogen werden.

Als kritisch zu hinterfragende Faktoren ist zunächst die Verwendung des Medians von HI und Perfusion zu nennen. Für die Bestimmung der Distribution des Lungenemphysems gibt es bisher keine einheitliche Definition. Einige Studien verwendeten rein visuelle Analysen, um zwischen homogenen und heterogenen Emphysem grob unterscheiden zu können [7, 57], während die vorliegende Arbeit in Anlehnung an die VENT-Studie [3] den Median des HI ermittelte, um Lungenemphyseme zu klassifizieren. Dabei lag der Median des HI bei der Vent-Studie bei 15% und bei der vorliegenden Arbeit bei 12,2%. Trotz des unterschiedlichen Medians konnten beide Studien einen signifikanten Zusammenhang zur FEV1 feststellen. Es ist jedoch weiterhin unklar, welcher Grenzwert zur Klassifizierung der Perfusionsverhältnisse und des HI einheitlich verwendet werden sollte.

## **Literatur**

1. Wagner M, Ficker JH. [Interventional therapy of pulmonary emphysema]. Dtsch Med Wochenschr 2012;137:594-600.
2. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna RJ, Sharafkhaneh A. Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction. Proc Am Thorac Soc 2008;5:416-20.

3. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G, Group VSR. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1233-44.
4. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A, Group IVS. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J.* 2012; 39: 1334-42.
5. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munavvar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J.* 2012; 39: 1319-25.
6. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A, Fraioli F, Rendina EA, Coloni GF. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J.* 2012; 39: 1084-9.
7. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, Hansell DM, Rubens MB, Banya W, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HIFi study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2015.
8. Sterman DH, Mehta AC, Wood DE, Mathur PN, McKenna RJ, Ost DE, Truwit JD, Diaz P, Wahidi MM, Cerfolio R, Maxfield R, Musani AI, Gildea T, Sheski F, Machuzak M, Haas AR, Gonzalez HX, Springmeyer SC, Team IVUPTR. A multicenter pilot study of a bronchial valve for the treatment of severe emphysema. *Respiration.* 2010; 79: 222-33.
9. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J, Sciruba F, Ernst A, Group VS. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J.* 2014; 43: 387-96.
10. Rosenberg DE, Lyons HA. Collateral ventilation in excised human lungs. *Respiration* 1979;37:125-34.
11. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, Seed WA. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 150: 635-41
12. Berend N, Skoog C, Thurlbeck WM. Collateral ventilation in excised human lungs. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981; 50: 927-30.

13. Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax*. 2006; 61: 371-3.
14. Diso D, Anile M, Carillo C, Ruberto F, Patella M, Russo E, Fraioli F, De Giacomo T, Mantovani S, Rendina E, Venuta F. Correlation between collateral ventilation and interlobar lung fissures. *Respiration*. 2014; 88: 315-9.
15. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Collateral ventilation. *Respiration*. 2013; 85: 515-20.
16. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004; 350: 2645-53.
17. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest*. 1969; 48: 421-31
18. Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med*. 1978; 298: 10-5.
19. Pu J, Wang Z, Gu S, Fuhrman C, Leader JK, Meng X, Tedrow J, Sciurba FC. Pulmonary fissure integrity and collateral ventilation in COPD patients. *PLoS One*. 2014; 9: e96631.
20. Bastacky J, Goerke J: Pores of Kohn are filled in normal lungs: low-temperature scanning electron microscopy. *J Appl Physiol* (1985), 1992; 73: 88–95.
21. Lambert MW: Accessory bronchioalveolar communications. *J Pathol Bacteriol* 1955; 70: 311–314.
22. Martin HB: Respiratory bronchioles as the pathway for collateral ventilation. *J Appl Physiol* 1966; 21: 1443–1447.
23. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration*. 2010; 80: 419-25.
24. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Predictors of efficacy for endobronchial valves in bronchoscopic lung volume reduction: A meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2014; 11: 237-45
25. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015; 373: 2325-35.

26. Aljuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *J Appl Physiol* (1985). 2009; 106: 774-83.
27. Cronin P, Gross BH, Kelly AM, Patel S, Kazerooni EA, Carlos RC. Normal and accessory fissures of the lung: evaluation with contiguous volumetric thin-section multidetector CT. *Eur J Radiol*. 2010; 75: e1-8.
28. Reymond E, Jankowski A, Pison C, Bosson JL, Prieur M, Aniwidyaningsih W, Ferretti GR. Prediction of lobar collateral ventilation in 25 patients with severe emphysema by fissure analysis with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2013; 201: W571-5.
29. van Rikxoort EM, Goldin JG, Galperin-Aizenberg M, Abtin F, Kim HJ, Lu P, van Ginneken B, Shaw G, Brown MS. A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol*. 2012; 22: 302-9.
30. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69: 280–286.
31. Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, et al. Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *Eur Respir J* 2016; 47: 1657–1667.
32. Gesierich W, Samitas K, Behr J. Determining collateral ventilation during bronchoscopy: unanswered questions. *Thorax* 2014; 69: 289–290.
33. Shah PL, Herth FJ. Dynamic expiratory airway collapse and evaluation of collateral ventilation with Chartis. *Thorax* 2014; 69: 290–291.
34. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013; 41: 302-8.
35. Criner GJ, Pinto-Plata V, Strange C, Dransfield M, Gotfried M, Leeds W, McLennan G, Refaely Y, Tewari S, Krasna M, Celli B. Biologic lung volume reduction in advanced upper lobe emphysema: phase 2 results. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179: 791-8.
36. Herth FJ, Gompelmann D, Stanzel F, Bonnet R, Behr J, Schmidt B, Magnussen H, Ernst A, Eberhardt R. Treatment of advanced emphysema with emphysematous lung sealant (AeriSeal®). *Respiration*. 2011; 82: 36-45.

37. Reilly J, Washko G, Pinto-Plata V, Velez E, Kenney L, Berger R, Celli B. Biological lung volume reduction: a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema. *Chest*. 2007; 131: 1108-13.
38. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F (2014). Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int*. 111(49):827–833.
39. Bense L, Wiman LG, Hedenstierna G. Onset of symptoms in spontaneous pneumothorax: correlations to physical activity. *Eur J Respir Dis*. 1987; 71: 181-6.
40. Cran IR, Rumball CA. Survey of spontaneous pneumothoraces in the Royal Air Force. *Thorax*. 1967; 22: 462-5.
41. Dejene S, Ahmed F, Jack K, Anthony A. Pneumothorax, music and balloons: A case series. *Ann Thorac Med*. 2013; 8: 176-8
42. Casha AR, Manché A, Gatt R, Wolak W, Dudek K, Gauci M, Schembri-Wismayer P, Camilleri-Podesta MT, Grima JN. Is there a biomechanical cause for spontaneous pneumothorax? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014.
43. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJ, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology*. 2014; 19: 524-30.
44. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, Hornberg D, Heussel CP, Wood S, Herth FJ. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 767-74.
45. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, Heussel CP. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol*. 2012; 81: 4161-6.
46. Hubner RH, Herzog D. COPD treatment: about collateral channels and collapsing airways. *Eur Respir J*. 2016; 47: 1606-10.
47. Bosc C, Jankowski A, Briault A, Roth H, Reymond E, Arbib F, Federspiel I, Vincent C, Aniwidyaningsih W, Ferretti G, Pison C. Long-term outcomes in 35 patients with

- emphysema after endoscopic lung volume reduction (ELVR) with valves. *Eur Respir J* 2014; 44: Suppl. 58, A3734.
48. Bense L (1992) Spontaneous pneumothorax. *Chest* 101: 891–892.
49. Sahn SA, Heffner JE (2000) Spontaneous pneumothorax. *N Engl J Med* 342: 868–874.
50. Bellemare F, Jeanneret A, Couture J (2003) Sex differences in thoracic dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 305–312.
51. Dransfield MT, Washko GR, Foreman MG, Estepar RS, Reilly J, Bailey WC. Gender differences in the severity of CT emphysema in COPD. *Chest*. 2007; 132(2):464–470.
52. Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR. The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. *Eur Respir J*. 2004;23(1):28–33.
53. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. *Chest*. 2013;144(5):1578–1586.
54. Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D. Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction. *Eur Respir J*. 2015;45(1):262–265.
55. Matsuo K, Iwano S, Okada T, Koike W, Naganawa S. 3D-CT lung volumetry using multidetector row computed tomography: pulmonary function of each anatomic lobe. *J Thorac Imaging*. 2012;27(3):164–170.
56. Kitano M, Iwano S, Hashimoto N, Matsuo K, Hasegawa Y, Naganawa S. Lobar analysis of collapsibility indices to assess functional lung volumes in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9(1):1347–1356.
57. Bandyopadhyay S, Henne E, Gupta A, Barry R, Snell G, Strange C, Herth FJ. Segmental approach to lung volume reduction therapy for emphysema patients. *Respiration*. 2015; 89: 76-81.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dominik Herzog, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: [Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen: Selektion geeigneter Patienten und Reduktion der Pneumothoraxrate] selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum 22.06.2016

---

Unterschrift

### Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen

Dominik Herzog hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Modifying post-operative medical care after ebv implant may reduce pneumothorax incidence.** PLoS One 2015;10:e0128097.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Dominik Herzog führte auf Station Baseline und Outcomeuntersuchungen vieler der in die Studie eingeschlossenen Patienten durch. Er erfasste die Patientendaten, wertete sie aus und interpretierte sie im Rahmen der Publikation. Er selbst schrieb die Publikation im ständigen Wissens-, und Meinungs Austausch mit dem Team, und erstellte alle Tabellen und Graphiken.

Publikation 2: Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH: **Outcomes of endobronchial valve treatment based on the precise criteria of an endobronchial catheter for detection of collateral ventilation under spontaneous breathing.** Respiration 2016;91:69-78.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Dominik Herzog führte auf Station Baseline und Outcomeuntersuchungen vieler der in die Studie eingeschlossenen Patienten durch. Er erfasste die Patientendaten, wertete sie aus und interpretierte sie im Rahmen der Publikation. Er

arbeitete mit der Chartiskonsole, analysierte die Chartismessungen mit einem Softwareprogramm und validierte die vom ihm definierten Chartiskriterien an 7 Kommilitonen. Er selbst schrieb die Publikation im ständigen Wissens- und Meinungsaustausch mit dem Team, und erstellte alle Tabellen und Graphiken.

Publikation 3: Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy**. Dovepress 2016; 11:45-59.

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen): Dominik Herzog führte auf Station Baseline und Outcomeuntersuchungen vieler der in die Studie eingeschlossenen Patienten durch. Er erfasste und strukturierte Patientendaten, und unterstützte den Erstautor bei der Dateninterpretation und dem Schreiben der Publikation.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

---



**Modifying post-operative medical care after ebv implant may reduce pneumothorax incidence.** Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: PLoS One 2015;10:e0128097.

<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0128097>





























**Outcomes of endobronchial valve treatment based on the precise criteria of an endobronchial catheter for detection of collateral ventilation under spontaneous breathing.** Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH: *Respiration* 2016;91:69-78.

<http://dx.doi.org/10.1159/000442886>























**Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy.** Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: Dovepress 2016; 11:45-59.

<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S101003>































Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.





## Liste aller Publikationen im Rahmen der Promotionsarbeit

- 1.) Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Modifying post-operative medical care after ebv implant may reduce pneumothorax incidence.** PLoS One 2015;10:e0128097.
- 2.) Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH: **Outcomes of endobronchial valve treatment based on the precise criteria of an endobronchial catheter for detection of collateral ventilation under spontaneous breathing.** Respiration 2016;91:69-78.
- 3.) Herzog D, Döllinger F, Pöllinger A, Temmesfeld-Wollbrück B, Suttorp B, Hübner RH (2014) **Interventional bronchological therapy. A critical evaluation.** Pneumologie 11:135–143.
- 4.) Hubner RH, Herzog D: **Copd treatment: About collateral channels and collapsing airways.** Eur Respir J 2016;47:1606-1610.
- 5.) Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy.** Dovepress 2016; 11:45-59.

## Liste der ausgewählten Publikationen mit Angabe des Impact Factors

1. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Modifying post-operative medical care after ebv implant may reduce pneumothorax incidence.** PLoS One 2015;10:e0128097.  
Impact Factor: 3.234
2. Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH: **Outcomes of endobronchial valve treatment based on the precise criteria of an endobronchial catheter for detection of collateral ventilation under spontaneous breathing.** Respiration 2016;91:69-78.  
Impact Factor: 2.651
3. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH: **Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy.** Dovepress 2016; 11:45-59.  
Impact Factor: 2.133

## **Danksagung**

Ich möchte all denen herzlich danken, die mich bei dieser Arbeit über vier Jahre lang unterstützt und gefördert haben.

An erster Stelle möchte ich meiner Frau Marielisa für Ihre große Geduld und Wertschätzung dieser Arbeit danken.

Meinem Betreuer Dr. Ralf-Harto Hübner gebührt außerordentlicher Dank. Er war ein exzellenter Betreuer, der sich trotz aller Arbeit immer Zeit für mich nahm und mich bei allem tatkräftig unterstützte. Mit ihm zusammen bereisten wir Kongresse auf der ganzen Welt. Ein ganz großes Dankeschön für die tolle und lehrreiche Zeit.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Hippenstiel und dem Team der Inneren Medizin und Radiologie der Charité möchte ich ganz herzlich für die konstruktiven Anregungen und Inspirationen, sowie der erfolgreichen Zusammenarbeit danken.

Danke an meine Eltern und Verwandten für ihr stetiges Interesse.