

Aus dem CharitéCentrum 12 für Innere Medizin und Dermatologie  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. med. Norbert Suttorp

## **Habilitationsschrift**

# **Endobronchiale Ventiltherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Innere Medizin und Pneumologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Ralf-Harto Hübner**

aus München

Eingereicht: August 2017

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter: Prof. Dr. C. Vogelmeier

2. Gutachter: Prof. Dr. K. F. Rabe

## ABKÜRZUNGEN

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CV	Kollaterale Ventilation (collateral ventilation)
CVpos	Vorhandensein einer kollateralen Ventilation
CVneg	Kein Vorhandensein einer kollateralen Ventilation
Druck-Insp	Einatemdruck (Chartis-Konsole)
ELVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
ExpF	Expirationsspitzenfluss (Chartis-Konsole)
FCS	Vollständigkeit einer intakten Fissur in Prozent zur gesamten Fissur (fissure completeness score)
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
HI	Heterogenitätsindex (heterogeneity index)
INL	Ipsilateraler Nachbarlappen vom Ziellappen (ipsilateral nontargeted lobe)
HR-CT	High Resolution Computertomographie
LF	Low flow (Chartis)
LP	Low Plateau (Chartis)
LVRS	Chirurgische Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction surgery)
MMC	Patientengruppe mit modifizierter Behandlung (modified medical care)
Rndx	Widerstand über die gesamte Messung als Index (resistance index, Chartis-Konsole)
Rrt	Widerstand pro Atemzug in Echtzeit (resistance real time, Chartis-Konsole)
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SMC	Patientengruppe mit der Standard-Behandlung (standard medical care)
VENT Studie	Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial
Vol-Exp	Ausgeatmetes Luftvolumen (Chartis-Konsole)
6MGT	6-Minuten Gehstest

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	3
1.1	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung.....	3
1.2	Chirurgische und endoskopische Lungenvolumenreduktion.....	6
1.3	Kollaterale Ventilation.....	7
1.4	Endobronchiale Ventiltherapie.....	9
1.5	Komplikationen der endobronchialen Ventiltherapie.....	10
1.6	Fragestellung.....,,,	11
<b>2.0</b>	<b>Eigene Arbeit</b> .....	12
2.1	Klinisches Outcome der endobronchialen Ventiltherapie in Bezug auf einer Optimierung der Chartis-Kriterien.....	12
2.2	Verbesserte Vorhersage der kollateralen Ventilation durch die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren.....	24
2.3	Prospektive Studie zur Wirksamkeit der endobronchialen Ventiltherapie bei Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem.....	34
2.4	Abhängigkeit des klinischen Outcomes der endobronchialen Ventiltherapie von der Lungenperfusion und Grad des Lungenemphysems.....	51
2.5	Verminderung der Pneumothoraxrate unter Implementierung einer 48h Bettruhe und Unterdrückung des Hustenreizes nach endobronchialer Ventiltherapie.....	63
<b>3</b>	<b>Diskussion</b> .....	79
3.1	Evaluation der kollateralen Ventilation mit Chartis.....	79
3.2	Evaluation der kollateralen Ventilation mit Software gestützter Fissur-Analyse und Chartis.....	82
3.3	Lungenperfusion und Heterogenitätsindex beeinflussen das Outcome der Ventiltherapie.....	83
3.4	Verminderung der Pneumothoraxrate nach der Ventiltherapie.....	87
3.5	Ausblick.....	89
<b>4</b>	<b>Zusammenfassung</b>	91
<b>5</b>	<b>Literatur</b> .....	93
	<b>Danksagung</b> .....	105
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	106

# 1 EINLEITUNG

## 1.1 Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine häufige, meist progredient verlaufende Erkrankung, die nicht heilbar ist.(1-4) In den USA nimmt die COPD inzwischen nach Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen die dritthäufigste Todesursache ein.(5-7) Ihre Prävalenz wird auf 15 % in der älteren Bevölkerung geschätzt.(8)

Tabakrauchen ist der häufigste und am besten belegte Risikofaktor für die Entwicklung der COPD.(9, 10) In den Industriestaaten sind 80-90 % der COPD Fälle durch das Tabakrauchen verursacht, wobei nur ca. 20-25 % der Raucher eine mittel- bis schwergradige COPD entwickeln.(11) Dabei wird das Risiko für die Entwicklung einer COPD durch die Anzahl der gerauchten Zigaretten (sogenannte Packungsjahre) mitbestimmt, wobei ein Packungsjahr bedeutet, dass ein Raucher über ein Jahr im Mittel täglich eine Schachtel Zigaretten geraucht haben muss. Es wird angenommen, dass auch immunologische und genetische Faktoren an der Entstehung der COPD mitbeteiligt sein müssen, da nicht alle Raucher an einer COPD erkranken.(10, 12-14) Eine familiäre Häufung der Erkrankungsfälle ist bekannt, wobei in den meisten Fällen eine multifaktorielle Vererbung vorliegt, die nicht den klassischen Mendelschen Regeln folgt.(15) Eine Ausnahme stellt die Punktmutation des Alpha-1 Antitrypsingens (Z-AAT) dar. Patienten mit der homozygoten Form (PiZZ-Träger, „Pi“ steht für ‚Proteinase Inhibitor‘) haben einen Mangel des Proteins Alpha-1 Antitrypsin und bilden unter regelmäßigem Tabakkonsum fast immer eine schwere COPD aus.(16-18) In den Entwicklungsländern wird auch die erhöhte Luftverschmutzung durch Verbrennung von Holz oder anderer Biomasse als weiterer Risikofaktor angenommen.(19) Ebenso kann auch die berufsbedingte Exposition von Stäuben zur Entstehung der COPD beitragen.(20)

Die chronische Bronchitis und das reine Lungenemphysem werden als Subgruppen der COPD angesehen, wobei meistens Mischformen aus beiden Entitäten vorliegen.(21, 22) Während bei der chronischen Bronchitis die Überproduktion von Schleim aus bronchiektatisch veränderten Bronchien im Vordergrund steht, ist das Lungenemphysem aufgrund einer sekundären

Zerstörung der Alveolen eher durch eine reine Überblähung der Lunge charakterisiert.

Die COPD ist eine Erkrankung der kleinen Atemwege (sog. 'small airways disease').(13, 23-25) Die kleinen Atemwege entsprechen den endstreckigen Bronchiolen vor den Alveolen und haben einen Durchmesser von unter 2 mm.(26) Die Zellen der kleinen Atemwege weisen durch die direkte Schädigung des Zigarettenrauchs lokale Entzündungsreaktionen mit morphologischen Veränderungen schon vor Auftreten der ersten Krankheitssymptome auf.(23, 24) Es kommt auf molekularbiologischer Ebene zu Veränderungen im Zellzyklus, der Zellreparatur, der Apoptose und der oxidativen Stressantwort. Eine vermehrte Schleimproduktion mit Obstruktion der kleinen Atemwege behindert die Ausatmung der Luft insbesondere bei körperlicher Belastung (sogenanntes 'air trapping').(24) Darüber hinaus aktiviert der Zigarettenrauch Proteasen und hemmt Antiproteasen.(27) Die Folge ist ein verstärkter Abbau der elastischen und anderen Fasern im Lungenparenchym. Die Alveolen verschmelzen zu immer größeren Emphyseblasen, welches mit einer zunehmenden Überblähung mit Verschlechterung der Atemmechanik einhergeht. Klinisch entwickeln betroffene Patienten bereits bei geringster Belastung eine starke Atemnot.

Die Erkrankung der kleinen Atemwege spiegelt sich in der Spirometrie durch eine stärkere Abnahme des forcierten expiratorischen Volumens in der ersten Sekunde (Einsekundenkapazität, FEV1) im Vergleich zur forcierten expiratorischen Vitalkapazität (FVC) wider, so dass typischerweise das Verhältnis FEV1/FVC (Tiffeneau-Index) als wichtiges diagnostisches Kriterium der obstruktiven Ventilationsstörung bei >70 % liegt.(4, 28) Es muss bedacht werden, dass der Index altersabhängig ist, d.h. der Tiffeneau-Index kann bei älteren Personen auch ohne Vorliegen einer COPD erniedrigt sein.(28) Mit der Abnahme der FEV1 (ausgedrückt in Prozent des Sollwerts) wird der spirometrische Schweregrad der Obstruktion abgeschätzt. Mit Hilfe der Bodyplethysmographie kann neben anderen Parametern die totale Lungenvolumenkapazität und das Residualvolumen berechnet werden, mit denen der Grad der Überblähung und eine mögliche zugrundeliegende Restriktion in der Lunge beurteilt werden kann. Typischerweise ist bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem die Vitalkapazität hochgradig

eingeschränkt und das Residualvolumen stark erhöht. Durch den Verlust der elastischen Fasern wird meistens auch eine totale Lungenkapazität von >100 % des Sollwertes gemessen. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid (KCO) ist bei einem schweren Lungenemphysem stärker eingeschränkt.(29)

Inzwischen ist bekannt, dass neben der Bodyplethysmographie noch weitere Aspekte der COPD wichtig sind. So beeinflussen in den neuen 'Global obstructive lung disease' (GOLD) Klassifikation andere Kriterien, wie die klinische Symptomatik (gemessen über COPD Assessment Test oder Modified British Medical Research Council Fragebogen) oder die jährliche Exazerbationsrate das Risiko der Erkrankung.(4, 30)

Es gibt derzeit keine kurative Behandlungsoption der COPD. Der konsequente anhaltende Verzicht des Rauchens bleibt die effektivste Strategie in der Behandlung der COPD. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei Patienten nach Aufhören des Rauchens die FEV1 ansteigt und im longitudinalen Verlauf die durchschnittliche Verminderung der FEV1 nur noch die eines Nichtraucher entspricht.(31, 32) Es senken sich ferner die Infektions- und Exazerbationsraten und es gibt Hinweise, dass sich die COPD bedingte Sterblichkeit verringert.(33-36) Medikamentöse Therapien wirken überwiegend nur symptomatisch.(4) Die Wahl der Medikamente hängt von der Risikoklasse der COPD ab. Während kurzwirksame Bronchodilatoren überwiegend bedarfsweise in den leichten Stadien eingesetzt werden, sind die langwirksamen inhalativen (Bronchodilatoren (langwirksame Anticholinerika (LAMA) und langwirksame Beta2-Mimetika (LABA)) die Basistherapie der fortgeschrittenen COPD.(37-39) Inhalative Glukokortikoide mindern die lokale Entzündung in den Bronchien und scheinen die Exazerbationsrate bei Patienten mit häufigen Exazerbationen zu senken, wobei die Wirksamkeit in der COPD Therapie auch zunehmend kritisch bewertet wird.(40-42) Theophyllin hat eine schwächere bronchodilatatorische Wirkung und wird wegen der häufigen Nebenwirkungen und Interaktionen nur noch zurückhaltend verschrieben.(43) Roflumilast gehört zur Gruppe der Phosphodiesterase-4 Hemmer und hat in den fortgeschrittenen Stadien bei Patienten mit häufigen Exazerbationen einen Stellenwert.(44)

Weitere wichtige nicht-medikamentöse Konzepte sind die pulmonale Rehabilitation, regelmäßiges körperliches Training durch Teilnahme an

Lungensport und die Durchführung von Schutzimpfungen gegen Pneumokokken, Influenza und Pertussis.(45-48) In fortgeschrittenen Fällen ist bei Ausbildung einer chronischen respiratorischen Insuffizienz eine Langzeitsauerstofftherapie oder bei Manifestation einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz die Entlastung der Atempumpe über eine nichtinvasive Beatmung (NIV) wirkungsvoll.(47 , 49) Nur wenige Patienten können im Endstadium aufgrund des begrenzten Organangebots und des hohen Alters einer Lungentransplantation zugeführt werden, so dass nach Alternativen gesucht wird, wenn alle anderen Verfahren ausgeschöpft sind.(48)

## **1.2 Chirurgische und endoskopische Lungenvolumenreduktion**

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction surgery (LVRS)) stellt eine weitere therapeutische Option dar, in der stark emphysematisch veränderte Lungenanteile chirurgisch entfernt werden.(4, 28, 50-52) Die Emphysem-Chirurgie wurde bei Patienten mit fortgeschrittener COPD erstmals 1954 von Otto Charles Brantigan beschrieben.(53) In den 90er Jahren zeigte die Arbeitsgruppe von Joel Cooper(54, 55), der erstmals den Begriff der LVRS prägte, dass sich bei Patienten die FEV1 und die Belastbarkeit im 6-Minuten Gehstest (6MGT) besserten. Zur Beurteilung der LVRS wurde der National Emphysema Treatment Trial (NETT) mit 1.218 Patienten in 17 teilnehmenden Kliniken initiiert.(56) Es wurde zwar kein Unterschied bezüglich Überleben und Verbesserung der Belastbarkeit zwischen der gesamten LVRS Gruppe und Kontrollgruppe (standard medical care) gefunden. In einer Subgruppenanalyse konnten jedoch bei Patienten mit einem Oberlappen betonten Lungenemphysem und geringer körperlicher Belastbarkeit nach Rehabilitation (maximale Belastbarkeit von Frauen <25 Watt und Männer <40 Watt in der Ergometrie) signifikante Verbesserungen bezüglich Leistungsvermögen, Lungenfunktion, Lebensqualität und dem Langzeitüberleben belegt werden. Den guten Ergebnissen stand jedoch eine erhöhte postoperative Sterblichkeit von 7,9 % in den ersten drei Monaten nach dem Eingriff gegenüber, so dass die LVRS in den Folgejahren kritisch bewertet und nur zurückhaltend eingesetzt wurde.(51) Es hat sich in den letzten Jahren auch gezeigt, dass erfahrene Zentren eine geringere Mortalität aufweisen.(57)

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) hat sich als ein weniger invasives Verfahren mit dem Ziel, die positiven Effekte der LVRS zu erhalten, ohne dass die Patienten dem Risiko der hohen periinterventionellen Mortalität und Morbidität ausgesetzt sind, entwickelt.(58-65) Es können unterschiedliche Techniken der ELVR unterschieden werden. Alle Verfahren sind durch eine Verkleinerung des Gesamtvolumens der Lunge charakterisiert, wodurch analog zur LVRS die für COPD Patienten pathogonominische Überblähung der Lunge reduziert und damit die Atemmechanik verbessert wird. Die zurzeit in Deutschland angewendeten Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich ihres Indikationsspektrums, Wirkungsmechanismus, Reversibilität und auch den Komplikationen.(58) Es wird die okkludierende endobronchiale Ventilimplantation von den nicht reversiblen, nicht okkludierenden Verfahren (Coils, Vapor-Thermoablation, Abris-Bronchialkleber) abgegrenzt. Die Ventiltherapie wird in Deutschland im Vergleich zu den anderen Verfahren häufiger angewendet. Ihre Wirksamkeit wurde in mehreren klinischen Studien gezeigt und sie wird von den Kostenträgern erstattet.(66-71) Dennoch bleibt anzumerken, dass weiterhin Fragen zur Evidenz und der Indikationsstellung offen sind. Als entscheidend für die Auswahl der endobronchialen Ventile hat sich vor allem das Nicht-Vorhandensein einer kollateralen Ventilation (collateral ventilation (CV)) im Ziellappen etabliert.(58-65)

### **1.3 Kollaterale Ventilation (CV)**

Unter CV versteht man die Ventilation von einem Lungenlappen zum nächsten über offene Parenchymbrücken unter Umgehung der normalen Luftwege.(72-82) Sie kommt typischerweise auch in gesunden Lungen vor und wird nicht als pathologische Veränderung verstanden.(72, 76, 78) Das anatomische Korrelat ist eine unvollständige Trennung der Lungenlappen durch eine nicht intakte Fissur, über die Luft in den angrenzenden Lappen gelangt.

Die CV hat sich als wichtiges Kriterium für das Ansprechen einer endobronchialen Ventiltherapie herausgestellt, weil bei Vorhandensein einer CV eine komplette Okklusion des Lappens durch Ventile nicht möglich ist und die Volumenreduktion ausbleibt.(68, 70) Daher sollte jeder Patient vor Ventilimplantation auf eine CV im Ziellappen untersucht werden. Die CV lässt sich funktionell in einer Messung mittels eines Chartis-Messsystems (Pulmonx,



USA) oder über Darstellung der Fissur in einer High Resolution Computertomographie (HR-CT) der Lunge feststellen.

Das Chartis-Messsystem besteht aus einem aufblasbaren Ballon, mit dem der zu messende Lungenlappen temporär in einer Bronchoskopie verschlossen wird.(60, 67, 81, 83-89) Nach Okklusion wird über einen Katheter das ausgeatmete Luftvolumen (Vol-Exp) und der Einatemdruck (Druck-Insp) in der Messkonsole analysiert und daraus pro Zeitabschnitt das Verhältnis Vol-Exp/Druck-Insp errechnet und als Widerstand pro Atemzug in Echtzeit (Rrt) und über die gesamte Messung als Index (Rndx) dargestellt.(60, 65, 75)

Bei Vorhandensein einer CV (sogenannter CVpos Befund) lässt sich ein kontinuierliches Vol-Exp bei unverändertem Druck-Insp aus dem Lappen ableiten, entsprechend bleiben die Widerstände Rrt und Rndx während der gesamten Messung auf niedrigem Niveau. Bei negativer CV (sogenannter CVneg Befund) nimmt das Vol-Exp kontinuierlich ab, so dass die Widerstände Rrt und Rndx bei gleich bleibendem Druck-Insp ansteigen.

2013 zeigte die multizentrische Chartis-Zulassungsstudie von Herth et al.(67) einen positiven prädiktiven Wert der Chartis-Messtechnik von 71 % und einen negativen prädiktiven Wert von 81 %, d.h., in 75 % der Fälle konnte die Volumenabnahme korrekt vorhergesagt werden. Eine Schwierigkeit in der Interpretation der Messbefunde war jedoch das Fehlen klarer Kriterien, welche die Trennung zwischen CVneg und CVpos Befunden erschwert.

Die Fissur zwischen den Lungenlappen kann auch visuell in der HR-CT Aufnahme beurteilt werden.(67, 78, 86, 88-92) Eine inkomplette Fissur entspricht einem CVpos Befund und eine intakte Fissur einem CVneg Status, wobei in der visuellen Diagnostik die Abgrenzung beider Entitäten schwierig ist. Entsprechend zeigte sich eine geringe Reliabilität bei der visuell gestützten Fissur-Analyse selbst bei Radiologen und erfahrenen Pneumologen, die mit diesem Verfahren häufig betraut sind.(90) Daher hat sich in der letzten Zeit die quantitative HR-CT Fissur-Analyse (VIDA Diagnostik, USA und Thirona BV, Niederlande) etabliert, die heute immer häufiger alleine oder zusammen mit der Chartis-Messtechnik eingesetzt werden.(58, 60, 67, 78, 81, 86, 88-92) Die Chartis-Messtechnik und die Software gestützte Analyse scheinen in der Selektion der CV negativen Patienten gleichermaßen effizient zu sein, wobei diesbezüglich kaum klinisch validierte Daten zur Verfügung stehen.(86, 88, 89)

#### **1.4 Endobronchiale Ventiltherapie**

Bei der Ventiltherapie werden Einwegventile bestehend aus einem Nitinolgerüst mit einem Silikonüberzug in die Bronchien eines Lungenlappens von COPD Patienten implantiert.(58-65) Es finden die Ventile der Firma Olympus (Spiration, Deutschland) mit dem typischen Schirmchendesign und die Ventile der Firma Pulmonx (Zephyr, USA) mit dem charakteristischen Entenschnabeldesign Anwendung. Ventile verhindern bei der Einatmung den Lufteinstrom in den Lappen und lassen bei der Ausatmung Luft und Sekret ausströmen. Es wird der am stärksten emphysematös destruierte Ziellappen mit Ventilen okkludiert. Es nimmt das Lungenvolumen ab und im Idealfall bildet sich eine Atelektase aus. Es verbessern sich die Lungenüberblähung, Zwerchfellbeweglichkeit und darüber hinaus die Atemmechanik bei den Patienten.(93)

Die erste randomisierte Studie war die 2010 publizierte prospektive multizentrische VENT-Studie („Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial“) mit 321 Patienten, von denen 220 mit endobronchialen Ventilen behandelt wurden und 101 die medizinische Standardtherapie erhielten.(70) Die mit Ventilen behandelte Patienten zeigten klinisch geringe signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion, Belastbarkeit und der Lebensqualität. Nach sechs Monaten betrug der Unterschied zwischen Behandlungs- und Kontrollgruppe bei der FEV1 6,8 %, beim 6MGT 5,8 % und beim St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) 3,4 Punkte. Eine Subgruppenanalyse ergab jedoch einen besseren Anstieg in der Patientengruppe mit heterogenem Lungenemphysem (Differenz FEV1 11 %) und bei Patienten mit einer vollständigen Fissur im behandelten Lappen (Differenz FEV1 16 %). Diese Beobachtung wurde in der EuroVENT-Studie mit einer europäischen Kohorte mit 171 Patienten bestätigt.(68) Studien, die den Ansatz verfolgten, Ventile bilateral in die Oberlappen mit unvollständiger Okklusion einzusetzen, zeigten nur eine geringe Steigerung der Lebensqualität, jedoch keine Verbesserung der Lungenfunktion, so dass dieser Ansatz nicht mehr verfolgt wird.(94, 95) Dies konnte in einer Arbeit von Eberhardt et al.(96) bestätigt werden, der die unilaterale vollständige Okklusion des behandelten Lungenlappens mit einer bilateralen unvollständigen Okklusion bei 22 Patienten verglich. Es zeigte sich eine deutliche Verbesserung der FEV1 von 25 % vom Ausgangswert bei

unilateralen Okklusion im Vergleich zur bilateralen Behandlung, in der sich die FEV1 nicht veränderte.

Zusammenfassend zeigten die vorgestellten Studien, dass am besten Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem, einer vollständigen Fissur und einer unilateralen okkludierenden Ventilimplantation in den am meisten geschädigten Lungenlappen profitieren. Aus dieser Kenntnis wurden prospektive kontrollierte Studien initiiert, Patienten unilateral okkludierend nach Ausschluss einer kollateralen Ventilation im Ziellappen zu behandeln. Die BeLieVeR-HiFi Studie (Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures) war eine randomisierte doppelblinde, prospektive und Sham-kontrollierte Studie, in der 25 Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem nach Ventilimplantation im Median eine Verbesserung der FEV1 von 8,77 % zeigten, während sie bei den 25 Patienten der Kontrollgruppe, die eine Sham-Bronchoskopie ohne Ventileinlage erhielten, mit einem medianen Anstieg von 2,88 % fast gleich blieb.(66) Ebenso verbesserte sich signifikant der 6MGT (25 m versus 3 m,  $p=0,01$ ). Interessanterweise gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen in der Lebensqualität, die über COPD Assessment Test, SGRQ und Medical Research Council Fragebogen erfasst wurde.

In einer weiteren prospektiven Studie (STELVIO) wurde bei 64 Patienten mithilfe des Chartis-Messkatheters eine CV ausgeschlossen und die Patienten wurden 1:1 randomisiert.(69) Nach sechs Monaten zeigte sich zwischen beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied in der Lungenfunktion (Unterschied FEV1 17,8 %) und der Belastungsfähigkeit (6MGT +74 m) und der Lebensqualität (SGRQ -17 Punkte). Inzwischen konnte auch gezeigt werden, dass die Effekte über 12 Monate weitgehend bestehen bleiben.(97)

### **1.5 Komplikationen der endobronchialen Ventiltherapie**

In allen Studien war die Komplikationsrate in der Patientengruppe mit endobronchialer Ventiltherapie höher als in der Kontrollgruppe. Signifikante Komplikationen nach Ventiltherapie sind eine erhöhte Rate von Pneumonien distal der Ventile und/oder COPD Exazerbationen, Hämoptysen und Ventildislokationen.(66-71) Die häufigste und ernsthafteste Komplikation ist der

postinterventionelle Pneumothorax, der bei bis zu 25 % aller behandelten Patienten auftritt.(58, 98, 99) Er entsteht durch den raschen Volumenshift im Rahmen der Entstehung der Atelektase wohl durch Zugentwicklung auf die nicht atelekatischen Lungensegmente meistens in den ersten 48 Stunden nach der Ventilimplantation. Das Auftreten eines Pneumothorax kann damit als ein zu „gutes“ Ansprechen angesehen werden.

## **1.6 Fragestellung**

Einen neuen therapeutischen Ansatz stellt die endoskopische Ventiltherapie bei Patienten mit fortgeschrittener COPD und ausgeprägter emphysematöser Komponente dar, insbesondere wenn andere Therapieoptionen (Medikation, Lungensport, u.a.) nicht mehr möglich sind.(58-65) Einige Studien zeigten in den letzten Jahren, dass nur wenige Patienten davon profitieren und eine genaue Patientenselektion für den Erfolg wichtig ist.(66-71) Es ergeben sich folgende Fragestellungen:

Unter dem Wissen, dass eine CV im Behandlungslappen den Behandlungserfolg maßgeblich verschlechtert, ist es wichtig, dass Patienten vor der Ventilimplantation mittels Chartis-Konsole und/ oder anhand HR-CT Analysen auf das Vorhandensein dieser Kollateralen untersucht werden. Eine Schwierigkeit in der Chartis-Messung ist jedoch das Fehlen klarer Kriterien, um die Befunde eindeutig beurteilen zu können. Unklar ist auch, ob sich mit einer Software gestützten HR-CT Analyse die CV vorhersagen lässt.

Es besteht Unsicherheit, welchen Einfluss die Ausprägung und Verteilung des Lungenemphysems sowie die Durchblutung auf das Ansprechen haben. Es ist daher als ein weiteres Ziel zu evaluieren, ob das Emphysem- oder das Perfusionsmuster einen Einfluss auf das Ansprechen auf die Ventiltherapie haben. Ein Nachteil der Ventiltherapie ist die hohe Rate der Pneumothoraxe.(58, 98, 99) Es soll herausgefunden werden, ob durch Änderung des postinterventionellen Managements das Auftreten von Pneumothoraxe gesenkt werden kann.

## 2. Eigene Arbeit

### 2.1 Klinisches Outcome der endobronchialen Ventiltherapie in Bezug auf eine Optimierung der Chartis-Kriterien

Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, **Hübner 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(1):69-78

Die genaue Selektion von geeigneten Kandidaten ist für eine erfolgreiche Ventiltherapie sehr wichtig, da nur wenige Patienten von einer ELVR profitieren. Insbesondere das Vorhandensein einer CV im Ziellappen ist eine wichtige Ursache für ein Therapieversagen und muss vorher ausgeschlossen werden. Die CV kann mithilfe einer Chartis-Messkonsole evaluiert werden, wobei eine eindeutige Schlussfolgerung aufgrund von klaren Kriterien schwierig ist. Daher fragten wir uns (1.) ob mehrere Chartis-Phänotypen voneinander abgegrenzt werden können, (2.) was die exakten Kriterien zur Unterscheidung sind und (3.) wie ein Chartis-Phänotyp auf eine Ventiltherapie anspricht.

Es wurden retrospektiv 406 Chartis-Befunde von 166 Patienten mit schwerer COPD ausgewertet. Visuell wurden vier Chartis-Phänotypen (154 CVpos, 167 CVneg, 76 low flow (LF) und 9 Low Plateau (LP)) unterschieden. In einer Software gestützten Analyse (LabView, National Instruments, USA) wurden die Chartis-Phänotypen jeweils nach 1, 2, 3, 4 und 5 Minuten miteinander verglichen und es konnten Cut-off Kriterien des Expirationsspitzenflusses (ExpF), Rndx und des ausgeatmeten totalen Expirationsvolumens definiert werden, mit denen eine klare Unterscheidung dieser vier Phänotypen möglich war ( $p < 0,001$ , ANOVA). Sieben Medizinstudenten bestimmten anhand der neu definierten Chartis-Kriterien 100 unterschiedliche Chartis-Befunde an zwei verschiedenen Tagen und zeigten eine sehr gute Inter- und Intraobserverreliabilität (Kappa Index  $> 0,9$ ). Anschließend wurde das klinische Outcome von 52 mit Ventilen behandelten Patienten mit den Ausgangswerten verglichen und es zeigte sich, dass Patienten mit einem CVneg Befund im

Ziellappen oder Patienten mit LF im Ziellappen und ein CVneg Befund im Nachbarlappen signifikante Verbesserungen der FEV1, FVC und der Volumenminderung im Ziellappen hatten ( $p < 0,05$ ). Zusammengefasst folgerten die Autoren, dass durch die neuen Chartis-Kriterien die Befundung erleichtert wird und Patienten besser für eine erfolgreiche Ventilimplantation selektiert werden können.

Siehe: <https://doi.org/10.1159/000442886>























## 2.2 Verbesserte Vorhersage der kollateralen Ventilation durch die Kombination verschiedener diagnostischer Verfahren

Koster TD, van Rikxoort EM, **Hübner RH**, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJ, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016; 92(3):150-7

In der vorangegangenen Arbeit konnte gezeigt werden, dass die neuen Chartis-Kriterien die Selektion der Patienten für eine ELVR verbessern. Dennoch erlaubt die Chartis-Messung nicht immer eine vollständige Abgrenzung der Patienten mit Vorhandensein einer CV im Ziellappen, die ein schlechtes Ansprechen auf eine Ventiltherapie haben. Unter der Kenntnis, dass die CV nicht nur direkt über eine bronchoskopische Chartis-Messung (Pulmonx, USA), sondern auch indirekt durch Software gestützte Analyse der interlobären Fissuren in der HR-CT bestimmt werden kann, stellte sich in dieser Arbeit die Frage, ob durch die Kombination beider Verfahren das Ansprechen auf eine ELVR verbessert werden kann.

In einer retrospektiven Analyse wurden die HR-CT Daten aus vier Studien von 217 Patienten mit einer semiautomatischen Software (Thirona BV, Niederlande) ausgewertet und mit den Chartis-Befunden verglichen. Die Vollständigkeit einer intakten interlobären Fissur wurde in Prozent zur gesamten Fissur ausgedrückt (fissure completeness score (FCS)). Der FCS wurde mit einer Volumenreduktion von mindestens 350 ml im Ziellappen verglichen, der Studien zufolge als Surrogat Marker für ein erfolgreiches Ansprechen zu werten ist.<sup>(67)</sup> Mithilfe von Grenzwertoptimierungskurven (Receiver operating characteristic (ROC)-Kurven) wurden Grenzwerte zur Unterscheidung einer intakten („complete“), unvollständigen („incomplete“) und teilweise intakten („partially incomplete“) Fissur zwischen den Lappen errechnet.

Die Grenzwertoptimierungskurven ergaben, dass eine Fissur als intakt eingestuft werden kann, wenn ein FCS >95 % vorlag. Bei einer unvollständigen Fissur stellte sich der FCS mit <80 % dar. Eine teilweise intakte Fissur war durch ein FCS zwischen 80 % und 95 % gekennzeichnet. Der positive

Vorhersagewert für komplette Fissuren lag bei 88,1 %, das heißt von 135 Patienten mit einem FCS >95 % zeigten 119 Patienten ein gutes und 16 Patienten ein schlechtes Ansprechen. Der negative Vorhersagewert für inkomplette Fissuren lag bei 92,9 %, das heißt, von 42 Patienten mit einem FCS <80 % waren 39 Patienten Non-Responder und drei Patienten Responder. Daraus ergibt sich eine generelle Genauigkeit („overall accuracy“) von 89,2 %, wenn nur Patienten mit einem FCS >95 % mit Ventilen versorgt werden und Patienten mit einem FCS <80 % keiner Ventiltherapie zugeführt werden. Bei Patienten mit einer teilweisen intakten Fissur (80 % < FCS < 95 %) war die Chartis-Messung überlegen und zeigte einen positiven Vorhersagewert von 82,3 % und einen negativen Vorhersagewert von 92,3 %.

Zusammengefasst kann durch die Kombination der Software gestützten Fissur-Analyse in HR-CT Untersuchungen und der Chartis-Messung der Vorhersagewert einer erfolgreichen Behandlung verbessert werden. Es wird empfohlen, dass nur noch Patienten mit einem FCS zwischen 80 % und 95 % einer Bronchoskopie mit Chartis-Messung unterzogen werden müssen, weil nur in diesem Bereich die Chartis-Messung der semiquantitativen Fissur-Analyse überlegen ist. Dadurch ließe sich die Zahl der Bronchoskopien und damit die Belastung der Patienten vermindern.

Siehe: <https://doi.org/10.1159/000448849>

















### 2.3 Abhängigkeit des klinischen Outcomes der endobronchialen Ventiltherapie von der Lungenperfusion und Grad des Lungenemphysems

Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schürmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, **Hübner RH**. Lung Perfusion and Emphysema Distribution Affect the Outcome of Endobronchial Valve Therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1245-59

In den vorangegangenen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die CV im Ziellappen die Patientenselektion maßgeblich beeinflusst. Unter dem Wissen, dass das klinische Outcome bei Patienten nach Ausschluss einer CV weiterhin variabel ist und nur schlecht vorhergesagt werden kann, wurden in dieser Arbeit 57 COPD Patienten nach weiteren Kriterien, die das Outcome potentiell beeinflussen können, untersucht.

Alle Patienten waren im Ziellappen CVneg in der Chartis-Messung. Nach Ventileinlage verkleinerte sich das Volumen im Ziellappen bei allen Patienten im Schnitt um  $1184 \pm 57$  ml. Es verbesserten sich das Residualvolumen, FEV1 und FVC, 6MGT und SGRQ (alle  $p < 0,001$ ), wobei alle Outcome-Parameter durchweg eine hohe Streuung aufwiesen. Um herauszufinden, in wieweit die Emphysem- und Perfusionsverteilung in der Ausgangsuntersuchung die Streuung beeinflussen, wurden die Patienten anhand ihrer Mediane bestimmter Ausgangswerte in Hoch- und Niedriggruppen geordnet, die dann mit dem klinischen Ansprechen drei Monate nach der Ventiltherapie verglichen wurden. Es zeigte sich, dass Patienten mit einer geringen Perfusion im ipsilateralen Nachbarlappen vom Ziellappen (ipsilateral nontargeted lobe (INL)), welche als Niedrig INL-Gruppe bezeichnet wurde, eine signifikant schlechtere Zunahme des 6MGT hatten als Patienten mit einer hohen Perfusion des INL (Hoch-INL Gruppe). Ferner wiesen Patienten mit einem niedrigen Heterogenitätsindex (HI) (Niedrig HI-Gruppe) eine geringere Verbesserung der FEV1 als die Patienten mit einem hohen HI (Hoch HI-Gruppe). Die Vergleiche der Mediane anderer Ausgangswerte (FEV1, Residualvolumen, FVC, Perfusion im

Ziellappen, SGRQ, 6MGT) ergaben keinen Einfluss auf das klinische Ansprechen.

Um das Ergebnis zu prüfen, korrelierten die Autoren die Baseline Untersuchungen mit den Ausgangsparametern und wiederum nur INL korrelierte mit den Verbesserungen des 6MGT ( $p=0,03$ ) und der HI mit dem Anstieg der FEV1 ( $p=0,001$ ). Zusammenfassend schlugen die Autoren den Ausgangs HI und INL als neue Kriterien vor, welche das Outcome nach der Ventiltherapie beeinflussen, wodurch die Selektion von Patienten für die Ventiltherapie verbessert werden kann.

Siehe: <https://doi.org/10.2147/COPD.S101003>

































## 2.4 Prospektive Studie zur Wirksamkeit der endobronchialen Ventiltherapie bei Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem

Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, **Hübner RH**, Stanzel F, Eberhardt R. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016; 194(9):1073-1082

Die vorangegangene Studie suggeriert, dass Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem und intakten interlobären Fissuren von einer ELVR mit Ventilen profitieren könnten, wobei dies nur in einem retrospektiven Studiendesign monozentrisch gezeigt werden konnte. In Anbetracht dieser eingeschränkten Datenlage wurde in dieser Studie das Ansprechen und die Komplikationen in einer prospektiven multizentrischen Studie bei Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem untersucht. Bei allen Patienten wurde eine CV in einer Chartis-Messung ausgeschlossen. Der Beobachtungszeitraum betrug drei Monate nach der Ventileinlage.

93 Patienten wurden gleichmäßig nach der Chartis-Messung in eine Standardgruppe (n=50) oder in eine Behandlungsgruppe mit endobronchialen Ventilen (n=43) randomisiert. Das Lungenemphysem wurde durch eine Software gestützte Analyse (VIDA Diagnostic, USA) der HR-CT Bilder quantifiziert und als homogen bewertet, wenn der Unterschied des Lungenemphysems zwischen Behandlungslappen und angrenzendem Nachbarlappen weniger als 15 % betrug.

Nach drei Monaten verbesserte sich in der Intention-to-treat Analyse die FEV1 in der Patientengruppe mit endobronchialen Ventilen um  $13,7 \pm 28,2$  % vom Ausgangswert, während sie in der Kontrollgruppe mit  $-3,2 \pm 13,0$  % ( $p=0,0002$ ) leicht abnahm. An weiteren Endpunkten besserte sich nur bei den Patienten nach Ventilimplantation und nicht in der Standardgruppe die Lebensqualität gemessen mit dem SGRQ ( $-8,63 \pm 11,25$  Punkte), der 6MGT ( $+22,63 \pm 66,63$  m) und das Ziellappenvolumen ( $-1195 \pm 683$  ml). Bei 97,2 % der Patienten aus der Ventilgruppe zeigte sich eine Verminderung des Volumens

im Ziellappen. Schwerwiegende Komplikationen traten nach Ventilimplantation in 44 % der Patienten auf (zum Vergleich 12 % in der Standardgruppe), wobei der Pneumothorax bei 25,6 % der Patienten die häufigste schwerwiegende Nebenwirkung war. Aufgrund dessen mussten bei fünf Patienten die Ventile teilweise oder komplett entfernt werden.

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass eine ELVR bei Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem die Lungenfunktion, Belastbarkeit und Lebensqualität klinisch bedeutsam verbessern kann.

Siehe: <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1383OC>





















## 2.5 Verminderung der Pneumothoraxrate unter Implementierung einer 48h Bettruhe und Unterdrückung des Hustenreizes nach endobronchialer Ventiltherapie

Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, **Hübner RH**. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One*. 2015; 26:10(5)

In den vorangegangenen Studien zeigte sich, dass die ELVR mit Ventilen ein wirkungsvolles Therapiekonzept für einige Patienten mit schwerer COPD ist, dessen häufigste Komplikation jedoch eine erhöhte Rate von Pneumothorax beinhaltet.(58, 98, 99) Unter der Beobachtung, dass Pneumothorax nach Mobilisation bei körperlicher Belastung und starken Hustenanfällen nach einer ELVR vermehrt aufgetreten sind, wurde ein neues postinterventionelles Management eingeführt, den Husten mit Codeintropfen zu unterdrücken und eine strikte Bettruhe für zwei Tage nach Intervention anzuordnen.

In der retrospektiven Post-hoc Analyse wurden 32 Patienten der „standard medical care“ Gruppe (SMC) ohne postinterventionelle Einschränkung oder Hustenunterdrückung und 40 Patienten der „modified medical care“ Gruppe (MMC), die eine 48-stündige strikte Bettruhe nach Intervention angeordnet bekamen und bei Bedarf eine medikamentöse Hustenunterdrückung durch Codeintropfen bekommen haben, verglichen. Beide Patientenkohorten unterschieden sich nicht in den vor Therapie vorliegenden Merkmalen Alter, Body-Maß Index, Zigarettenpackungsjahre, COPD Stadium, Emphysem Verteilung, Anzahl und Lokalisation der implantierten Ventile, Lungenfunktionswerte und Diffusionsbestimmung, wobei in der SMC mehr Männer (78 %) als in der MMC Gruppe (50 %,  $p=0,01$ ) vertreten waren. Insgesamt kam es in 10 Fällen zu einem Pneumothorax, die alle innerhalb von vier Tagen nach Ventilimplantation und auf der Seite des Behandlungslappen auftraten. Die Inzidenz der Pneumothorax war in der SMC Gruppe (25 %,  $n=8$ ) höher als in der MMC Gruppe (5 %,  $n=2$ ,  $p=0,02$ ). Gleichmaßen waren die komplizierten Pneumothorax, die mit einer Drainagetherapie >4 Tage und/oder Ausbildung einer bronchopleuralen Fistel charakterisiert waren, in der



SMC Kohorte häufiger als in der MMC Gruppe. Beide Gruppen unterschieden sich nicht im Auftreten weiterer Komplikationen und im klinischen Outcome. Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass durch Änderung des postinterventionellen Managements durch die bedarfsweise Gabe von Codeintropfen und die Verordnung strikter Bettruhe die Inzidenz von Pneumothoraxen gesenkt werden konnte. Diese Beobachtung muss in prospektiven Studien an einem größeren Patientenkollektiv verifiziert werden.

Siehe: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128097>





























### **3. Diskussion**

Bei der COPD verursachen Zigarettenrauch und andere inhalative Schadstoffe eine entzündliche Wandverdickung der kleinen Atemwege (sogenannte „small airways disease“).(13, 23-25) Es kommt einer zunehmenden irreversiblen Einengung, in deren Verlauf sich durch Destruktion der Alveolen ein terminales Lungenemphysem ausprägt.

Die ELVR mit Ventilen stellt ein neues Therapiekonzept dar.(58-65) Ventile öffnen sich nur in der Ausatmung und schließen sich wieder während der Einatmung. Die Luft entweicht aus dem Lappen und es vermindert sich das Volumen der überblähten Lunge. Dadurch wird die Atemmuskelpumpe entlastet und die Atemmechanik bessert sich.(93) Es sind nur wenige Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD für dieses Verfahren geeignet.

#### **3.1 Evaluation der kollateralen Ventilation mit Chartis**

Eine wesentliche Voraussetzung für ein gutes klinisches Ansprechen ist der Ausschluss einer CV im Ziellappen, dessen bildmorphologisches Korrelat eine intakte Fissur ist.(72-79) Bisher gibt es keinen Goldstandard in der Diagnostik der CV. In der VENT Studie fand in retrospektiven Analysen der HR-CT Bilder eine visuelle Fissur-Analyse statt,(70) die jedoch als schwierig und ungenau eingeschätzt wird und mindestens einen erfahrenen Radiologen erfordert.(90) Seit wenigen Jahren werden auch Software gestützte Analysen (VIDA Diagnostik, USA und Thirona BV, Niederlande) angeboten, mit der die Kollateralen farblich dargestellt und die Integrität der Fissuren in Prozent berechnet werden.(86, 88, 91, 92)

Ein anderes Prinzip ist die funktionelle Chartis-Messtechnik, bei der in einer Bronchoskopie der Ziellappen mit einem aufblasbaren Ballon okkludiert wird und der ExpF und der Einatemdruck über einen Katheter in der Chartis-Konsole analysiert wird.(60, 67, 81, 83-89) Im Falle eines CVneg Status nimmt ExpF über die Zeit ab, während sich der Einatemdruck nicht verändert oder leicht zunimmt. Umgekehrt bleibt bei Vorhandensein eines CVpos Status der ExpF bei gleichbleibendem Einatemdruck konstant. Sowohl die Software gestützte Fissur-Analyse als auch die Chartis-Messung zeigen eine vergleichbare Effizienz in der Charakterisierung der CV.(81, 86, 88, 89, 91)



In Anbetracht, dass bisher klare Kriterien zur Unterscheidung der Chartis-Befunde fehlten und Chartis-Phänotypen nicht eindeutig definiert waren, wurden in der Arbeit von Herzog et al.(100) retrospektiv 406 valide Chartis-Messungen von 166 Patienten analysiert. Es konnten neben den bekannten CVneg und CVpos Chartis-Befunden zusätzlich der LF und LP Phänotyp charakterisiert werden. Alle Phänotypen lassen sich hinsichtlich der Chartis-Parameter ExpF, Rndx und das ausgeatmete totale Expirationsvolumen signifikant voneinander unterscheiden.

CVpos ist durch keine oder nur einer leichten Verminderung von ExpF von weniger als 50 % definiert. Rndx bleibt während der gesamten Messdauer von fünf Minuten durchweg  $<3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s} / \text{ml}$ . Nach drei Minuten lag bei den meisten CVpos Befunden das ExpF bei  $>80 \%$ , während bei allen CVneg und LP Phänotypen das ExpF schon auf  $<80 \%$  gesunken ist. Die Messung kann daher abgebrochen werden, wenn nach drei Minuten der ExpF noch bei 80 % liegt, weil in diesem Fall ein CVpos Befund vorliegen muss.

CVneg zeigt einen allmählichen Abfall des ExpF  $>80 \%$  einhergehend mit einem Anstieg der Rndx  $>3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s} / \text{ml}$ . Der Rndx Wert 3 eignet sich damit als Grenzwert zur Diskriminierung von CVneg von den anderen Chartis-Phänotypen.

TVol übersteigt bei zunehmender Messdauer bei vielen CVpos Befunden mehr als 750 ml, weil Luft weiter über die Kollateralen in den mit dem Ballon okkludierten Lappen nachströmt. In Anbetracht, dass TVol bei CVneg in keiner Messung 750 ml erreichte, kann auch der Grenzwert von 750 ml in der Unterscheidung von CVpos zu den anderen Chartis-Phänotypen herangezogen werden.

LF kann visuell leicht von den anderen Phänotypen abgegrenzt werden. Er ist durch einen abrupten Abfall des ExpF gegen 0 %, durch einen steilen Anstieg des RndX  $>100 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s} / \text{ml}$  innerhalb von 30 s und einem TVol unter 50 ml definiert. Der Pathomechanismus des LF ist noch nicht abschließend verstanden, wobei Kollapsphänomene in den distalen Atemwegen als wahrscheinlichste Ursache angesehen werden.(75, 84, 101) Er wird deswegen auch als „collapsed phenotype“ bezeichnet. Ein weiterer Terminus des LF ist auch „No Flow-Phänotyp“, weil in manchen Befunden kein Volumenfluss messbar ist.(67)

LP bildet bildmorphologisch während der Messung eine Plateauphase aus. Der ExpF sinkt auf Werte zwischen 50 % und 80 % und verändert sich auch bei längerer Messdauer von über sieben Minuten nicht wesentlich. Der Rndx bleibt durchgehend  $<3 \text{ cm H}_2\text{O} \times \text{s} / \text{ml}$ , so dass LP von CVneg Befunden auch über den Rndx abgegrenzt werden kann. Auch beim LP ist das pathophysiologische Korrelat nicht geklärt. Theoretisch könnten sich Mikrokollaterale während der Messung öffnen, so dass ein anfänglich abnehmender ExpF nicht mehr weiter sinkt.

Die Messung kann in manchen Fällen aufgrund von Unruhe, Husten oder bei übermäßiger endobronchialer Schleimlast nicht zugeordnet werden. Nach unserer Erfahrung waren etwa 90 % der Befunde auswertbar, wobei auch eine Lernkurve zu verzeichnen war: 2011 zu Beginn der Chartis-Messungen waren ca. 20 % der Messungen nicht befundbar gewesen, während es 2015 nur noch 8 % waren. Die Interpretation der Chartis-Kurven bereitet keine Probleme. Medizinstudenten hatten in dem Artikel von Herzog et al.(100) keine Schwierigkeiten alle Chartis-Phänotypen anhand den neuen Kriterien mit hoher Genauigkeit zu erkennen.

Ein weiteres wichtiges Kriterium ist das klinische Outcome der Chartis-Kriterien. Messungen des benachbarten ipsilateralen Oberlappens haben ergeben, dass LF entweder CVneg oder CVpos sein kann. Um zu überprüfen, ob LF mit Ventilen behandelt werden können, wurden drei Gruppen gebildet: CVneg im Oberlappen (Gruppe 1), CVneg im Unterlappen (Gruppe 2) und CVneg ipsilateraler Oberlappen eines LF Unterlappens (Gruppe 3). Es wurden 52 Patienten dieser drei Gruppen mit Ventilen behandelt und alle Gruppen zeigten gleichermaßen signifikante Verbesserungen der FEV1 und FVC sowie eine signifikante Reduktion des Lappenvolumens im Vergleich zur Baseline Messung, so dass die Autoren folgerten, dass diese drei Gruppen mit Ventilen behandelt werden können.

Es ist unklar, ob auch LP Lappen effizient mit Ventilen behandelt werden können. Dieser Phänotyp kam nur selten vor, so dass Aussagen über das Ansprechen nicht möglich waren. Es sind daher weitere Studien an einem größeren Kollektiv erforderlich.

Eine wichtige Studienlimitation ist das retrospektive Design dieser Studie. Außerdem ist zu beachten, dass alle Chartis-Befunde in Bronchoskopien unter

leichter Sedierung und Erhalt der Spontanatmung erhoben worden sind. Es ist unklar, ob die Kriterien auch für Bronchoskopien in starrer Technik und Beatmung gelten, die in anderen Häusern häufig Anwendung finden.

### **3.2 Evaluation der kollateralen Ventilation mit Software gestützter Fissur-Analyse und Chartis**

Ein wesentlicher Nachteil der Chartis-Messung ist, dass es sich um eine invasive Messung in einer für den Patienten belastenden Bronchoskopie handelt, ohne dass sich für die Patienten z.B. bei Vorhandensein einer CV oder bei Nicht-Auswertbarkeit der Befunde die Indikation für eine Ventilimplantation ergibt. Daher werden in letzter Zeit auch Software gestützte HR-CT Analysen getestet, um Fissuren nicht invasiv zu beurteilen.(78, 81, 88, 92) In der Studie von Koster et al.(81) wurden 547 Patienten aus vier prospektiven Studien und einer Beobachtungsstudie der Charité Universitätsmedizin retrospektiv ausgewertet.

88 % der Patienten mit einer kompletten Fissur (FCS >95 %) hatten eine Lungenvolumenreduktion von mehr als 350 ml im Ziellappen, welches als Korrelat für gutes Ansprechen auf die Ventilimplantation angesehen wird.(67) 93 % der Patienten mit einer inkompletten Fissur von mehr als 20 % (FCS <80 %) wiesen kein Therapieansprechen auf. In Anbetracht, dass die CV in einer Chartis-Untersuchung nur in 83 % der Fälle korrekt vorhergesagt werden konnte, schlossen die Autoren, dass Patienten mit einer FCS >95 % (komplette Fissur, können behandelt werden) und mit einer FCS <80 % (inkomplette Fissur, können nicht behandelt werden) nicht von einer zusätzlichen Chartis-Untersuchung profitieren. Bei einer intermediären Fissur (FCS zwischen 80 % und 95 %) ließ sich dagegen das Therapieansprechen mit einer Software gestützten Fissur-Analyse nur in weniger als 83 % der Fälle korrekt vorhersagen, so dass diese Patientengruppe von einer zusätzlichen invasiven Chartis-Untersuchung profitierten. Der Vorhersagewert auf ein gutes Therapieansprechen betrug mit diesem bimodalen Vorgehen für alle Patienten 89,2 %.

Gompelmann et al.(86) definierten anhand visuellen HR-CT Analysen eine komplette Fissur mit einem FCS >90 % und konnte in 77 % der Fälle ein gutes oder fehlendes Therapieansprechen vorhersagen. Schuhmann et al.(88)

benutzten in Software gestützten Fissur-Analysen gleichermaßen einen Grenzwert von 90 % zur Unterscheidung von kompletten und nicht kompletten Fissuren und der Vorhersagewert betrug ebenso 76 %. In einer weiteren Studie von de Oliveira et al.(102) mit nur 38 Patienten betrug der positive Vorhersagewert für gutes Therapieansprechen 90 %, wenn komplette Fissuren mit einem FCS >90 % definiert wurden. Der negative Vorhersagewert betrug 100 % bei einer FCS <75 %. Für die Mittelzone (FCS zwischen 75-90 %) wurde eine Chartis-Untersuchung empfohlen, die in diesem Bereich einen besseren Vorhersagewert als die HR-CT Analyse hatte.

Zusammengefasst zeigten alle Studien, dass durch die Kombination der HR-CT gestützten Fissur-Analyse und Chartis-Messung der Behandlungserfolg auf eine ELVR besser vorhergesagt werden kann. Sowohl Koster et al.(81) und Oliveira et al.(102) schlugen vor, die Patienten in drei Gruppen zu unterteilen, (1.) Patienten mit kompletten Fissuren (Empfehlung, diese Patienten zu behandeln), (2.) Patienten mit inkompletten Fissuren (Empfehlung, diese Patienten nicht zu behandeln) und (3.) Patienten mit intermediären Fissuren (Empfehlung einer Chartis-Untersuchung zur Bestimmung der kollateralen Ventilation). Mit dieser Strategie ließe sich die Zahl der Bronchoskopien und damit die Belastung der Patienten vermindern. Die Grenzwerte für diese Intermediärzone divergierten in beiden Studien leicht, welches durch die geringe Patientenzahl in der Studie von Oliveria et al.(102) oder auch durch die unterschiedlich benutzte Software zur Beurteilung der Fissuren zu erklären ist. Als Studienlimitierung muss bedacht werden, dass als Korrelat für komplette Fissuren oder eines CVneg Status eine Lungenvolumenreduktion von 350 ml im Ziellappen angesehen wurde. Dieser Surrogat Marker wird in vielen Studien als positives Ansprechen verwendet,(67, 69) welches jedoch nicht korrekt sein muss. Außerdem handelte es sich auch hier um ein retrospektives Studiendesign, so dass die Erkenntnisse in einer prospektiven Studie bestätigt werden müssen.

### **3.3 Lungenperfusion und Heterogenitätsindex beeinflussen das Outcome der Ventiltherapie**

In Anbetracht, dass das klinische Ansprechen auf die Ventiltherapie variabel ist und schlecht vorhergesagt werden kann, werden dringend weitere Parameter,

welche das Outcome beeinflussen, gesucht. Die Studie von Thomsen et al.(103) bringt diesbezüglich zwei neue Erkenntnisse: (1.) die Perfusion im INL in der Ausgangsuntersuchung korreliert mit der Verbesserung im 6MGT nach der Ventiltherapie und (2.) Der HI in der Ausgangsuntersuchung beeinflusst das Ansprechen der FEV1 nach der Ventiltherapie.

Der 6MGT spiegelt bei COPD Patienten die Belastbarkeit wider und gilt als wichtige Variable zur Beurteilung des Mortalitätsrisikos dieser Patientengruppe.(104, 105) Interessanterweise zeigten Patienten der Hoch-INL Gruppe (Perfusion des INL >14,7 %) eine Verbesserung im 6MGT von  $59\pm 70$ m, die signifikant höher war, als bei den Patienten der Niedrig-INL Gruppe (Perfusion des INL <14,7 %), die sich im 6MGT nur um  $8\pm 45$  m verbesserten. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der Perfusionsszintigraphie als Basisuntersuchung in der Evaluation der Patienten vor der Ventiltherapie, welche bisher nicht in allen Zentren standardisiert durchgeführt wird.

Der Einfluss der Perfusion ist bereits in anderen Studien untersucht worden. Es konnte nach LVRS gezeigt werden, dass Patienten mit geringer Perfusion des Ziellappens eine niedrigere Mortalität und eine deutlichere Verbesserung des 6MGT aufwiesen, als Patienten mit einer stärkeren Durchblutung.(106-108) Argula et al.(109) zeigten entsprechend bei Patienten nach ELVR mit Ventilen, dass eine niedrige Perfusion des Ziellappens mit einer stärkeren Verbesserung im 6MGT einherging. Die Perfusion des INL wurde in dieser Arbeit nicht untersucht. Ähnlich zu Thomsen et al.(103) wurden in dieser Arbeit die Lungenlappen nicht anatomisch quantifiziert, sondern nur in ein oberes, mittleres und unteres Lungenfeld eingeteilt, welches als eine methodische Ungenauigkeit beider Arbeiten anzusehen ist.

In Thomsen et al.(103) hatte die Durchblutung des INL einen größeren Einfluss auf den 6MGT als die Perfusion im Ziellappen. Dieses Ergebnis steht jedoch nicht im Gegensatz zu der Arbeit von Argula et al.(109), da eine hohe Perfusion des Nachbarlappens häufig mit einer niedrigen Perfusion im INL einhergeht. Interessanterweise spielte in beiden Arbeiten die Perfusion der Oberlappen eine übergeordnete Bedeutung. Während in der Arbeit von Argula et al.(109) überwiegend Oberlappen, die weniger stark perfundiert waren, mit Ventilen versorgt waren, wurden bei Thomsen et al.(103) öfters Unterlappen mit

stärkerer Perfusion der Oberlappen behandelt. Es könnte sein, dass die Perfusion der Oberlappen stärker den Therapieerfolg zu beeinflussen scheint als die Perfusion der Unterlappen. Interessant wären Folgestudien mit gleichmäßiger verteilten Ziellappen, um mehr Klarheit zu bekommen. Zusammenfassend könnten optimale Bedingungen für eine Ventiltherapie eine hohe Perfusion des INL mit erhaltener Lungenstruktur und eine niedrige Perfusion des Ziellappens mit stärker parenchymatöser Zerstörung sein. Interessanterweise ist bereits bekannt, dass sich nach Ventilimplantation die Perfusion im Ziellappen verringert und sich in den benachbarten Lungenabschnitten vergrößert, also ein Wechsel in der Perfusion zu den funktionell noch gesünderen Lungenanteilen stattfindet.(110)

In der Arbeit von Thomsen et al.(103) zeigte sich auch, dass die Heterogenität des Lungenemphysems interessanterweise weniger den 6MGT sondern die FEV1 beeinflusst. Patienten mit einem HI  $>12,2$  % (heterogenes Lungenemphysem) erreichten im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung eine Verbesserung der FEV1 von  $32,7 \pm 27,3$  %, während Patienten mit einem HI  $<12,2$  % (homogenes Lungenemphysem) nur eine Verbesserung der FEV1 von  $14,9 \pm 19,9$  % aufzeigten. Außerdem korrelierte der HI signifikant mit den Veränderungen der FEV1, d.h. je heterogener das Lungenemphysem in den Ausgangsmessungen war, desto stärker waren die Verbesserungen der FEV1. Andere Ausgangsparameter, wie z.B. der 6MGT oder die Lebensqualität zeigten keine Abhängigkeit vom HI. Diese Erkenntnis lässt sich pathogenomisch gut erklären. Ein heterogenes Lungenemphysem besteht im Ziellappen aus einem stark emphysematös bullös veränderten Lungengewebe, welches die Überblähung der Lunge maßgeblich beeinflusst, während bei einem homogenen Lungenemphysem alle Lappen in der Lunge gleichermaßen beschädigt sind. Nach Ventilimplantation nimmt die Lungenüberblähung im Ziellappen und damit in der gesamten Lunge bei einem heterogenen Lungenemphysem stärker als bei einem homogenen Lungenemphysem ab. Es verbessern sich überproportional die Entlastung des Zwerchfells, die Atemmechanik und darüber hinaus die FEV1. Dennoch wurde die Abhängigkeit des HI auf die FEV1 in vorangegangenen Studien nicht gleichermaßen bewertet. Während in der VENT Studie(70) und im STELVIO Trial(69)

Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem ein besseres Ansprechen als Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem hatten, wurde diese Beobachtung von anderen Studien nicht geteilt.(68, 88, 111) Eine Schwierigkeit besteht darin, dass es bisher keine einheitliche Definition zur Unterscheidung eines homogenen und heterogenen Lungenemphysems gibt. Während in manchen Studien nur visuell ein homogenes von einem heterogenen Lungenemphysem unterschieden wurde,(66, 112) wurden in der VENT Studie(70) und in der Studie von Thomsen et al.(103) die Mediane aller HI, die in einer Software gestützten quantitativen Emphysebestimmung ermittelt wurden, zur Unterscheidung herangezogen. Der Cut-off zur Unterscheidung von homogenem und heterogenem Lungenemphysem betrug in der VENT Studie 15 % und bei Thomsen et al.(103) 12,2 %, so dass gefolgert werden kann, dass in der VENT Studie mehr Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem behandelt wurden als Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem. Es sind mehr Studien mit höherer Patientenzahl nötig, um einen allgemein anerkannten Cut-off Marker zur Unterscheidung zwischen homogenem und heterogenem Lungenemphysem zu finden.

Die Studie von Valipour et al.(113) ist eine wichtige Studie, in der Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem und dem Ausschluss einer CV zum ersten Mal prospektiv, multizentrisch und randomisiert kontrolliert untersucht wurden. Bisher konnte eine Verbesserung nur bei Patienten mit einem heterogenen Lungenemphysem in prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien gezeigt werden.(66, 68-70) In dieser Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die zwischen Ziellappen und benachbartem Lungenlappen weniger als 15 % Unterschied im Lungenemphysemscore aufwiesen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe verbesserten sich die Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem in der Lungenfunktion, Lebensqualität und im 6MGT drei Monate nach der Ventilimplantation. Die häufigste schwerwiegende Komplikation war der Pneumothorax bei 12 Patienten (25,6 % aller Ventilimplantationen, kein Pneumothorax in der Kontrollgruppe), die in den meisten Fällen innerhalb von 48 Stunden nach der Ventilimplantation auftraten. Es ist anzunehmen, dass die Pneumothoraxe durch Zug- und Scherkräfte auf das benachbarte Lungengewebe in Folge der Ausbildung der Atelektase oder durch das abrupte Lösen von Pleuraadhäsionen entstehen, also auch als Folge

einer erfolgreichen Ventiltherapie angesehen werden kann.(58, 61, 98, 99) Die hohe Pneumothoraxrate entsprach im Wesentlichen den Studien, bei denen konsequent die CV entweder mittels Chartis-Konsole oder HR-CT gestützter Fissur-Analyse ausgeschlossen wurde.(66, 69, 114) Patienten mit einem Pneumothorax wurden nach den Empfehlungen von Experten(99) behandelt, d.h., Patienten erhielten eine Thoraxdrainage, und es wurden bei länger anhaltender Fistelbildung bei drei Patienten wieder Ventile entfernt. Es ist wichtig zu betonen, dass in dieser Studie keine Pneumothorax assoziierten Todesfälle auftraten. In dieser Studie fehlen Langzeitergebnisse, so dass Follow-Up Daten über 12 Monate dringend erwartet werden.

### **3.4. Verminderung der Pneumothoraxrate nach der Ventiltherapie**

Pneumothoraxe sind die am häufigsten und auch gefürchteten Komplikationen nach der Ventiltherapie,(58, 98, 99) so dass Verfahren gesucht werden, welche die Pneumothoraxrate senken. In der Studie von Herzog et al.(115) traten zehn Pneumothoraxe bei 72 Patienten innerhalb von vier Tagen nach der Ventiltherapie auf, wobei die Inzidenz bei Patienten mit strikter Bettruhe über 48 Stunden und bedarfsweiser Gabe des Hustenunterdrückers Codein (MMC) von 25 % auf 5 % gesenkt werden konnte. Insbesondere komplizierte Pneumothoraxe, die durch eine länger als vier Tage dauernde Drainagetherapie oder das Auftreten einer bronchopleuralen Fistel definiert sind, traten in der MMC Kohorte seltener auf als in der Kontrollgruppe ohne Anordnung einer Bettruhe oder bedarfsweiser Applikation von Codein (SMC). Die niedrige Pneumothoraxrate ging nicht mit einer Erhöhung von anderen Komplikationen einher. Es wurden keine Unterschiede von COPD Exazerbationen, Pneumonien, Hämoptysen oder thromboembolischen Ereignissen gesehen. Ebenso gab es zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede in der Verbesserung der Lungenfunktion, des 6MGT, in der Lebensqualität oder der TLVR drei Monate nach der Ventilimplantation.

In der Literatur gibt es Hinweise, dass Spontanpneumothoraxe unter körperlicher Anstrengung oder forcierten Atemmanöver, wie sie beim Hustenstoß oder Blasen von Musikinstrumenten induziert werden, vermehrt auftreten können.(116-118) Interessanterweise zeigen Berechnungen, dass die mechanische Belastung bei Hustenstößen um den Faktor 20 insbesondere



in den Oberlappen ansteigt.(119) Diese Beobachtung wird durch Herzog et al.(115) unterstützt, nachdem Pneumothoraxe in SMC vermehrt nach Implantation der Ventile in den Oberlappen, körperlicher Belastung nach Ventiltherapie oder Hustenanfällen auftraten. Unter diesen Kenntnissen hatten sich die Autoren zu einer Änderung des postoperativen Managements im Oktober 2012 entschlossen, Patienten der MMC nach Ventilimplantation über 48 Stunden eine strikte Bettruhe zu verordnen und bedarfsweise bei Hustenanfällen mit Codein zu behandeln.

Die Pneumothoraxrate war mit 25 % in SMC insgesamt höher als in anderen Studien (Pneumothoraxrate VENT 4,2 % und in der Euro-VENT 5 %). Dies hängt damit zusammen, dass in diesen Studien zum einen nur komplizierte Pneumothoraxe gezählt wurden und zum anderen auch Patienten mit Vorhandensein einer CV im Ziellappen eingeschlossen wurden, die keine Atelektase ausbildeten. Dies erklärt, dass die Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter, des 6MGT und der Lebensqualität in der Studie von Herzog et al.(115) deutlich besser gewesen sind als in der VENT oder der Euro-VENT.(68, 70) Während bei Herzog et al.(115) Verbesserungen der FEV1 im Schnitt von 21,4 % von der Baseline gesehen wurden, stieg die FEV1 in der VENT oder Euro-VENT nur um 4,2 %, bzw. 5 %. Die genauere Patientenselektion in der Studie von Herzog et al.(115) führt jedoch neben der stärkeren Verbesserung der FEV1 auch zu einer höheren Pneumothoraxrate, da sich öfters eine Atelektase ausbildete. Inzwischen bestätigten andere Studien, in denen nur Patienten ohne Vorhandensein einer CV behandelt wurden, eine ähnlich hohe Pneumothoraxrate zwischen 20 % und 30 %.(66, 69, 114)

Die verminderte Pneumothoraxrate in MMC muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden. Die Verminderung kann mit anderen Faktoren zusammenhängen, die in dieser Studie nicht bedacht wurden. Es handelt sich nur um eine retrospektive Post-hoc Analyse von zwei Datensätzen, die in unterschiedlichen Zeitabschnitten zusammengetragen wurden. Es ist theoretisch ein Selektionsbias in der Patientenwahl zur Vermeidung von Pneumothoraxe in MMC möglich. Inzwischen ist bekannt, dass das Pneumothoraxrisiko anhand von Prädiktoren in der HR-CT Ausgangsuntersuchung vorgesagt werden kann.(120) Es wäre in diesem

Zusammenhang interessant, die HR-CT Thoraxe von MMC und SMC bezüglich dieser Faktoren zu untersuchen. Außerdem wurden in MMC vermehrt Frauen behandelt, die anscheinend ein geringeres Risiko für Spontanpneumothoraxe haben.(121, 122) Es fand sich keine Erklärung, aus welchem Grund das Geschlechterverhältnis in beiden Gruppen unterschiedlich war. Im Weiteren muss bedacht werden, dass die Anzahl der Pneumothoraxe aufgrund der geringen Anzahl der behandelten Patienten klein war. Man sollte wissen, dass kleine Verschiebungen der Pneumothoraxraten das Studienergebnis erheblich beeinflussen können. Die Einhaltung einer strikten Bettruhe über 48 Stunden nach der Ventiltherapie entspricht einem Paradigmenwechsel im heutigen postoperativen Management, weil in der heutigen klinischen Routine wenn möglich eine frühe Mobilisation zur Verminderung von thromboembolischen Komplikationen angestrebt wird.(123) In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass Pneumonien und thromboembolische Komplikationen zwischen SMC und MMC nicht unterschiedlich waren. Der Einfluss der Hustenunterdrücker kann nicht genau eingeschätzt werden, weil in den Krankenakten nicht genau dokumentiert wurde, wann wie oft ein Patient gehustet hatte. Es ist denkbar, dass die Hustenunterdrückung durch Codein eine untergeordnete Rolle in der Vermeidung von Pneumothoraxe gespielt hat. Ebenso ist unklar, ob eine Bettruhe über 48 Stunden notwendig ist oder auch verkürzt werden könnte. In jedem Fall ist dringend eine prospektive Studie mit einer höheren Anzahl von Patienten durchzuführen.

### **3.5. Ausblick**

Die endobronchiale Ventiltherapie nimmt unter den ELVR als einziges reversibles Verfahren eine übergeordnete Stellung ein. Dennoch ist die Ventilimplantation teuer und es hat sich auch gezeigt, dass nur wenige Patienten davon profitieren. Die richtige Patientenselektion stellt die wichtigste Voraussetzung für den Erfolg dar. Leider fehlen bisher einheitliche gemeinsame Behandlungsindikationen, mit der Folge, dass auch Patienten Ventile implantiert bekommen, bei denen ein gutes Ansprechen unwahrscheinlich ist. Ein weiteres Problem sind Lücken in der Qualitätssicherung, so dass bisher Komplikationen und das Langzeitansprechen nur ungenügend erfasst werden können. In der Zukunft

müssen gemeinsame Strukturen der Prozessqualität und der Strukturqualität in den Zentren erarbeitet werden, damit die Effektivität verbessert wird. Es müssen Industrie unabhängige Qualitätssicherungsinstrumente, z.B. in Form eines Patientenregisters, eingeführt werden, um das noch neue Verfahren besser zu verstehen. In der klinischen Routine sollten Ventilimplantationen deswegen nur zurückhaltend eingesetzt werden und nur großen Zentren vorbehalten sein.

#### **4. ZUSAMMENFASSUNG**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist nach der Weltgesundheitsorganisation (WHO) der 4. häufigste Sterbegrund unter allen Erkrankungen weltweit. Hauptursache der COPD ist mit >90 % der Fälle der chronische Nikotinkonsum, so dass die wirkungsvollste Therapie ein dauerhafter und konsequenter Nikotinverzicht darstellt. Ein weiterer neuartiger Therapieansatz ist die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR), die sich aus der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) mit dem Ziel der Verkleinerung von stark überblähten Lungenlappen entwickelt hat, ohne dass Patienten dem hohen Risiko einer schweren perioperativen Komplikation ausgesetzt sind.

Endobronchiale Ventile haben sich in den letzten Jahren aufgrund der Reversibilität und der besseren wissenschaftlichen Datenlage im klinischen Alltag vor den anderen Verfahren der ELVR durchgesetzt. Studien haben gezeigt, dass Patienten mit intakter Fissur im Behandlungslappen (CVneg) und einem heterogenen Lungenemphysem besonders gut von dem Eingriff profitieren, das Ansprechen jedoch sehr variabel ist. Daher wurde nach weiteren Kriterien gesucht, mit denen der Therapieerfolg nach Ventilimplantation besser vorhergesagt werden kann. Außerdem stellt ein wesentlicher Nachteil der Ventiltherapie die hohe Rate an Pneumothoraxen dar, so dass untersucht wurde, ob mit einem modifizierten Management nach Ventileinlage die Pneumothoraxrate vermindert werden kann.

406 Chartis-Messungen wurden retrospektiv aufgearbeitet und in vier Phänotypen anhand neuer Chartis-Kriterien unterteilt. Patienten, dessen Ziellappen anhand dieser Kriterien als CVneg eingestuft wurde, zeigten nach Ventilimplantation eine signifikante Lungenvolumenreduktion und eine Verbesserung der Lungenfunktion, Lebensqualität und der Belastbarkeit.

Der Vorhersagewert für eine erfolgreiche Behandlung ließ sich in einer anderen Studie zusätzlich verbessern, wenn eine Software gestützte Fissur-Analyse und eine Chartis-Messung kombiniert angewendet werden.

Im weiteren ergaben Korrelationsanalysen, dass der Anstieg der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) nach Ventiltherapie mit der Heterogenität des Lungenemphysems zusammenhängt und die Verbesserung des 6-Minuten Gehtestes (6MGT) durch die Perfusion des ipsilateralen

Nachbarlappens vom Ziellappen bestimmt wird. In einer prospektiven multizentrischen Studie konnte auch gezeigt werden, dass Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem dennoch signifikant in der Lungenfunktion, Belastbarkeit und der Lebensqualität profitieren, so dass die endobronchiale Ventiltherapie Patienten mit einem homogenen Lungenemphysem nicht vorenthalten bleiben sollte. Die Pneumothoraxrate ließ sich durch strikte Bettruhe nach Ventilimplantation und bedarfsweiser Gabe von Hustenunterdrückern senken ohne dass dadurch das Outcome negativ beeinflusst wird.

Zusammengefasst zeigt der in der vorliegenden Arbeit gegebene Überblick, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen COPD von einer ELVR profitieren, indem Selektionskriterien optimiert und Komplikationen reduziert werden konnten. Einige Studien müssen in prospektiven Studien noch validiert werden.

## 5. Literatur

1. Dance A. Health impact: Breathless. *Nature*. 2012;489:S2.
2. Decramer M, Janssens W, Miravittles M. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 2012;379(9823):1341-51.
3. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000;343(4):269-80.
4. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557-82.
5. Martinez FD. Early-Life Origins of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(9):871-8.
6. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *N Engl J Med*. 2013;369(5):448-57.
7. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
8. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, Wheaton AG, Zhang X, Giles WH. COPD surveillance--United States, 1999-2011. *Chest*. 2013;144(1):284-305.
9. Stampfli MR, Anderson GP. How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nat Rev Immunol*. 2009;9(5):377-84.
10. Morse D, Rosas IO. Tobacco smoke-induced lung fibrosis and emphysema. *Annu Rev Physiol*. 2014;76:493-513.
11. Lokke A, Lange P, Scharling H, Fabricius P, Vestbo J. Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population. *Thorax*. 2006;61(11):935-9.
12. Hubner RH, Schwartz JD, De Bishnu P, Ferris B, Omberg L, Mezey JG, et al. Coordinate control of expression of Nrf2-modulated genes in the human small airway epithelium is highly responsive to cigarette smoking. *Mol Med*. 2009;15(7-8):203-19.

13. Yang J, Zuo WL, Fukui T, Chao I, Gomi K, Lee B, et al. Smoking-dependent Distal-to-Proximal Repatterning of the Adult Human Small Airway Epithelium. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017.
14. Shaykhiev R, Crystal RG. Innate immunity and chronic obstructive pulmonary disease: a mini-review. *Gerontology*. 2013;59(6):481-9.
15. Campbell JD, McDonough JE, Zeskind JE, Hackett TL, Pechkovsky DV, Brandsma CA, et al. A gene expression signature of emphysema-related lung destruction and its reversal by the tripeptide GHK. *Genome Med*. 2012;4(8):67.
16. Stoller JK, Aboussouan LS. A review of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):246-59.
17. Hubner RH, Leopold PL, Kiuru M, De BP, Krause A, Crystal RG. Dysfunctional glycogen storage in a mouse model of alpha1-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(2):239-47.
18. Carrell RW, Lomas DA. Alpha1-antitrypsin deficiency--a model for conformational diseases. *N Engl J Med*. 2002;346(1):45-53.
19. Torres-Duque C, Maldonado D, Perez-Padilla R, Ezzati M, Viegi G, Forum of International Respiratory Studies Task Force on Health Effects of Biomass E. Biomass fuels and respiratory diseases: a review of the evidence. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(5):577-90.
20. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, et al. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(5):557-65.
21. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project (American Thoracic Society). *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(6 Pt 2):1-120.
22. Kim V, Criner GJ. Chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(3):228-37.
23. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(26):2645-53.
24. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG, et al. Small-airway obstruction and emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1567-75.

25. Stewart JI, Criner GJ. The small airways in chronic obstructive pulmonary disease: pathology and effects on disease progression and survival. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19(2):109-15.
26. Harvey BG, Heguy A, Leopold PL, Carolan BJ, Ferris B, Crystal RG. Modification of gene expression of the small airway epithelium in response to cigarette smoking. *J Mol Med (Berl)*. 2007;85(1):39-53.
27. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science*. 1979;206(4424):1315-6.
28. Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1-40.
29. Owens GR, Rogers RM, Pennock BE, Levin D. The diffusing capacity as a predictor of arterial oxygen desaturation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1984;310(19):1218-21.
30. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1128-38.
31. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977;1(6077):1645-8.
32. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(1):3-10.
33. Polednak AP. Trends in mortality from COPD in selected U.S. States differing in tobacco control efforts. *COPD*. 2010;7(1):63-9.
34. Andreas S, Batra A, Behr J, Chenot JF, Gillissen A, Hering T, et al. [Smoking cessation in patients with COPD]. *Pneumologie*. 2014;68(4):237-58.
35. Au DH, Bryson CL, Chien JW, Sun H, Udris EM, Evans LE, et al. The effects of smoking cessation on the risk of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Gen Intern Med*. 2009;24(4):457-63.



36. Etter JF. Short-term change in self-reported COPD symptoms after smoking cessation in an internet sample. *Eur Respir J*. 2010;35(6):1249-55.
37. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1543-54.
38. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010;23(4):257-67.
39. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, et al. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2222-34.
40. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007;356(8):775-89.
41. Nannini LJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined corticosteroid and long-acting beta(2)-agonist in one inhaler versus long-acting beta(2)-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012(9):CD006829.
42. Magnussen H, Disse B, Rodriguez-Roisin R, Kirsten A, Watz H, Tetzlaff K, et al. Withdrawal of inhaled glucocorticoids and exacerbations of COPD. *N Engl J Med*. 2014;371(14):1285-94.
43. Fexer J, Donnachie E, Schneider A, Wagenpfeil S, Keller M, Hofmann F, et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(17):293-300.
44. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
45. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004;125(6):2011-20.

46. Puhan MA, Gimeno-Santos E, Cates CJ, Troosters T. Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD005305.
47. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med.* 1980;93(3):391-8.
48. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th adult lung and heart-lung transplant report-2012. *J Heart Lung Transplant.* 2012;31(10):1073-86.
49. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(9):698-705.
50. Criner GJ, Marmay AJ. Lung volume reduction surgery and lung volume reduction in advanced emphysema: who and why? *Semin Respir Crit Care Med.* 2010;31(3):348-64.
51. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(8):881-93.
52. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(7):763-70.
53. Brantigan OC. The surgical treatment of pulmonary emphysema. *W V Med J.* 1954;50(10):283-5.
54. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, et al. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1996;112(5):1319-29; discussion 29-30.
55. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, et al. Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic

- obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109(1):106-16; discussion 16-9.
56. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med.* 2003;348(21):2059-73.
  57. Ginsburg ME, Thomashow BM, Bulman WA, Jellen PA, Whippo BA, Chiuzan C, et al. The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;151(3):717-24 e1.
  58. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(49):827-33.
  59. Gompelmann D, Sarmand N, Herth FJ. Interventional pulmonology in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(3):261-8.
  60. Herth FJ, Slebos DJ, Rabe KF, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation. *Respiration.* 2016;91(3):241-50.
  61. Herzog D, Döllinger F, Temmesfeld-Wollbrück B, Hübner R-H. Interventionelle bronchologische Therapie. *Der Pneumologe.* 2014;11(2):135-43.
  62. Ingenito EP, Tsai LW. Evolving endoscopic approaches for treatment of emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;19(2):181-9.
  63. Ingenito EP, Wood DE, Utz JP. Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):454-60.
  64. Lee P, Khoo KL. A review of current bronchoscopic interventions for obstructive airway diseases. *Ther Adv Respir Dis.* 2012;6(5):297-307.
  65. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax.* 2014;69(3):280-6.
  66. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, et al. 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.

67. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, et al. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J.* 2013;41(2):302-8.
68. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J.* 2012;39(6):1334-42.
69. 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(24):2325-35.
70. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1233-44.
71. Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(2):411-6; discussion 6-7.
72. Bastacky J, Goerke J. Pores of Kohn are filled in normal lungs: low-temperature scanning electron microscopy. *J Appl Physiol* (1985). 1992;73(1):88-95.
73. Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax.* 2006;61(5):371-3.
74. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Collateral ventilation. *Respiration.* 2013;85(6):515-20.
75. Hubner RH, Herzog D. COPD treatment: about collateral channels and collapsing airways. *Eur Respir J.* 2016;47(6):1606-10.
76. Menkes H, Traystman R, Terry P. Collateral ventilation. *Fed Proc.* 1979;38(1):22-6.
77. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, Seed WA. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(3):635-41.
78. Pu J, Wang Z, Gu S, Fuhrman C, Leader JK, Meng X, et al. Pulmonary fissure integrity and collateral ventilation in COPD patients. *PLoS One.* 2014;9(5):e96631.

79. Rosenberg DE, Lyons HA. Collateral ventilation in excised human lungs. *Respiration*. 1979;37(3):125-34.
80. Higuchi T, Reed A, Oto T, Holsworth L, Ellis S, Bailey MJ, et al. Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema. *Thorax*. 2006;61(5):409-13.
81. Koster TD, Slebos DJ. The fissure: interlobar collateral ventilation and implications for endoscopic therapy in emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:765-73.
82. Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med*. 1978;298(1):10-5.
83. 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(3):774-83.
84. Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, Behr J. Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1657-67.
85. 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(5):419-25.
86. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, et al. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology*. 2014;19(4):524-30.
87. Mantri S, Macaraeg C, Shetty S, Aljuri N, Freitag L, Herth F, et al. Technical advances: measurement of collateral flow in the lung with a dedicated endobronchial catheter system. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2009;16(2):141-4.
88. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, et al. Computed tomography predictors of response to endobronchial valve lung reduction treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):767-74.

89. Diso D, Anile M, Carillo C, Ruberto F, Patella M, Russo E, et al. Correlation between collateral ventilation and interlobar lung fissures. *Respiration*. 2014;88(4):315-9.
90. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, et al. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol*. 2012;81(12):4161-6.
91. Reymond E, Jankowski A, Pison C, Bosson JL, Prieur M, Aniwidyaningsih W, et al. Prediction of lobar collateral ventilation in 25 patients with severe emphysema by fissure analysis with CT. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;201(4):W571-5.
92. van Rikxoort EM, Goldin JG, Galperin-Aizenberg M, Abtin F, Kim HJ, Lu P, et al. 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(2):302-9.
93. 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(4):416-20.
94. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, et al. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1319-25.
95. Wood DE, McKenna RJ, Yusef RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2007;133(1):65-73.
96. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Heussel CP, Herth FJ. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest*. 2012;142(4):900-8.
97. Klooster K, Hartman JE, Ten Hacken NH, Slebos DJ. One-Year Follow-Up after Endobronchial Valve Treatment in Patients with Emphysema without Collateral Ventilation Treated in the STELVIO Trial. *Respiration*. 2017;93(2):112-21.

98. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, Valipour A, Ernst A, Criner GJ, et al. Pneumothorax following Endobronchial Valve Therapy and Its Impact on Clinical Outcomes in Severe Emphysema. *Respiration*. 2014.
99. Valipour A, Slebos DJ, de Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, et al. Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples. *Respiration*. 2014.
100. Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, et al. 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(1):69-78.
101. Shah PL, Herth FJ. Dynamic expiratory airway collapse and evaluation of collateral ventilation with Chartis. *Thorax*. 2014;69(3):290-1.
102. de Oliveira HG, de Oliveira SM, Rambo RR, de Macedo Neto AV. Fissure Integrity and Volume Reduction in Emphysema: A Retrospective Study. *Respiration*. 2016;91(6):471-9.
103. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, et al. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1245-59.
104. 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.
105. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004;350(10):1005-12.
106. Kotloff RM, Hansen-Flaschen J, Lipson DA, Tino G, Arcasoy SM, Alavi A, et al. Apical perfusion fraction as a predictor of short-term functional outcome following bilateral lung volume reduction surgery. *Chest*. 2001;120(5):1609-15.
107. Thurnheer R, Engel H, Weder W, Stammberger U, Laube I, Russi EW, et al. Role of lung perfusion scintigraphy in relation to chest computed tomography and pulmonary function in the evaluation of candidates for

- lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):301-10.
108. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Scirba FC, Decamp MM, et al. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):937-46.
109. 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):1578-86.
110. 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):262-5.
111. Valipour A, Herth FJ, Burghuber OC, Criner G, Vergnon JM, Goldin J, et al. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J.* 2014;43(2):387-96.
112. Eberhardt R, Herth FJ, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing Clinical Outcomes in Upper versus Lower Lobe Endobronchial Valve Treatment in Severe Emphysema. *Respiration.* 2015;90(4):314-20.
113. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, et al. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(9):1073-82.
114. Park TS, Hong Y, Lee JS, Oh SY, Lee SM, Kim N, et al. Bronchoscopic lung volume reduction by endobronchial valve in advanced emphysema: the first Asian report. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2015;10:1501-11.
115. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, et al. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One.* 2015;10(5):e0128097.
116. Noppen M, Verbanck S, Harvey J, Van Herreweghe R, Meysman M, Vincken W, et al. Music: a new cause of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax.* 2004;59(8):722-4.
117. Dejene S, Ahmed F, Jack K, Anthony A. Pneumothorax, music and balloons: A case series. *Ann Thorac Med.* 2013;8(3):176-8.



118. Cran IR, Rumball CA. Survey of spontaneous pneumothoraces in the Royal Air Force. *Thorax*. 1967;22(5):462-5.
119. Casha AR, Manché A, Gatt R, Wolak W, Dudek K, Gauci M, et al. Is there a biomechanical cause for spontaneous pneumothorax? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014.
120. Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K, Herth F, Heussel CP, Hoffmann H, et al. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:3093-9.
121. Bense L. Spontaneous pneumothorax. *Chest*. 1992;101(4):891-2.
122. Bellemare F, Jeanneret A, Couture J. Sex differences in thoracic dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(3):305-12.
123. Benzo R. Lung volume reduction surgery: nonpharmacological approach. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(1):44-8.

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gehen an **Prof. Dr. Norbert Suttorp**, Direktor der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin und **Frau Dr. Bettina Temmesfeld-Wollbrück**, stellvertretende Direktorin der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charité Universitätsmedizin, die mich langjährig in vollstem Umfang unterstützten und mir die großzügigen Rahmenbedingungen ermöglichten, meine Projekte zu entwickeln. An dieser Stelle möchte ich auch allen ehemaligen und gegenwärtigen Kolleginnen und Kollegen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie meinen Dank aussprechen, die mich auf meinem akademischen Weg unterstützt haben und mir mit Rat und Tat zur Seite standen.

Diese Arbeit entstand in Kooperationen mit anderen Arbeitsgruppen, die mich mit kritischen Diskussionen und reichlich konstruktiven Inspirationen unterstützt haben. Mein besonderer Dank gehen dabei an **Prof. Stefan Hippenstiel**, Leiter der Arbeitsgruppe „Molekulare Infektiologie und Pneumologie“ der Charité Universitätsmedizin, **PD Dr. Alexander Pöllinger**, und **Dr. Felix Döllinger** aus dem Institut für Radiologie und Kinderradiologie der Charité Universitätsmedizin.

**Dr. Dominik Herzog** und **Dr. Christian Thomsen** bin ich für die hervorragende Datenerhebung und Datenauswertung und für die humorvolle sympathische Zusammenarbeit zu großem Dank verpflichtet.

Meinen Eltern **Frau Gudrun Hübner** und **Hanns-Hasso Hübner** danke ich herzlich, dass sie mir den Weg für meinen Berufsweg geebnet und mich immer unterstützt haben.

Zuletzt und ganz besonders herzlich möchte mich bei meiner Frau **Nadine Hübner-Bandulewitz** und unserem Sohn **Rudi-Hendrik** für deren niemals ermüdendes Verständnis und die enorme Unterstützung auf jeder Ebene des privaten, beruflichen und wissenschaftlichen Alltags bedanken.

## Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Dr. Ralf-Harto Hübner