

Aus dem Institut für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion zur Therapie der chronisch
obstruktiven Lungenerkrankung – Auswirkungen auf das Diaphragma und
Darstellung der Volumenveränderungen im Röntgenbild des Thorax**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Matthias Grabenhorst

aus Löhne

Datum der Promotion:
30.05.2015

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	1
1.2	Fragestellungen	2
2	Grundlagen	3
2.1	Definition und Diagnosekriterien der COPD	3
2.2	Pathologie und Pathophysiologie von COPD und Lungenemphysem	3
2.2.1	Pathophysiologie der Atemmechanik bei COPD	4
2.2.2	Das Diaphragma bei COPD	5
2.2.3	Das Diaphragma in der Bildgebung: Methoden zur Erfassung der Diaphragmaamplitude in der Literatur	6
2.2.4	Dynamische Überblähung und ihre Auswirkungen auf die Funktionalität des Diaphragmas	6
2.3	Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS) und ihre Auswirkungen auf das Diaphragma	7
2.4	Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR)	8
2.4.1	Endobronchialventile (EBV)	8
2.4.2	Bronchoskopische Dampfablation (BTVA)	9
2.4.3	Kollateralventilation in der Lunge und ihre Auswirkungen auf die BLVR	10
3	Methodik	12
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	12
3.2	Zeitverlauf	12
3.3	Radiologische Datenerhebung	12
3.4	Radiologische Messungen	13
3.4.1	Methode I zur Bemessung der Diaphragmaposition auf posterior-anterioren Röntgenthoraces	13
3.4.2	Methode II zur Bemessung der Position der Fissura minor auf posterior-anterioren Röntgenthoraces	14
3.5	Lungenfunktionsdiagnostik	15
3.6	Statistische Auswertung	15

4	Ergebnisse	17
4.1	Gesamtkollektiv der BLVR-Patienten (N = 48)	17
4.2.	Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	18
4.2.1	Fragestellung 1a (EBV)	18
4.2.2	Fragestellung 1b (EBV)	20
4.2.3	Fragestellung 2 (EBV)	23
4.2.4	Fragestellung 3 (EBV)	24
	Unterkollektiv der ausschließlich an einem Oberlappen (rechts oder links) mit EBV therapierten Patienten (N = 28)	25
	Unterkollektiv der ausschließlich an einem Unterlappen (rechts oder links) mit EBV therapierten Patienten (N = 10)	25
4.2.5	Fragestellung 4 (EBV)	27
	Unterkollektiv der ausschließlich am rechten Oberlappen mit EBV therapierten Patienten (N = 23)	27
4.2.6	Fragestellung 5 (EBV)	29
4.3	Gesamtkollektiv aller BTVA-Patienten (N = 10)	30
4.3.1	Fragestellung 1a (BTVA)	30
4.3.2	Fragestellung 1b (BTVA)	32
4.3.3	Fragestellung 2 (BTVA)	34
4.3.4	Fragestellung 3 (BTVA)	36
4.3.5	Fragestellung 4 (BTVA)	37
	Unterkollektiv der ausschließlich am rechten Oberlappen mittels BTVA therapierten Patienten (N = 7)	37
4.3.6	Fragestellung 5 (BTVA)	40
5	Diskussion	41
5.1	Fragestellungen	41
5.1.1	Beurteilung der Auswirkungen der BLVR auf die ipsilaterale Diaphragmaposition (Fragestellung 1a)	41
5.1.2	Beurteilung der Auswirkungen der BLVR auf die kontralaterale Diaphragmaposition (Fragestellung 1b)	44
5.1.3	Vergleich der Auswirkungen der BLVR auf das Diaphragma im EBV- Kollektiv und im BTVA-Kollektiv	45
5.1.4	Beurteilung des Zusammenhanges der Veränderungen von	

	Diaphragmaposition und Lungenfunktion nach BLVR (Fragestellung 2)	46
5.1.5	Einfluss des Interventionsortes der BLVR mittels EBV auf die Diaphragmaposition (Fragestellung 3)	47
5.1.6	Führt die BLVR zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Volumen- reduktion des therapierten Lungenlappens? (Fragestellung 4)	48
5.1.7	Zusammenhang zwischen den Auswirkungen der BLVR auf den Ziellappen und den Auswirkungen auf die Diaphragmaposition (Fragestellung 5)	49
5.2	Einordnung der Methode I in die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Erfassung der Position und der Amplitude des Diaphragmas	50
5.3	Einordnung der Methode II in die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Erfassung des Volumens eines einzelnen Lungenlappens	52
5.4	Limitationen der Studie	53
6	Literaturverzeichnis	55
7	Abbildungsverzeichnis	66
8	Tabellenverzeichnis	69
9	Abkürzungsverzeichnis	71

Anhang

Eidesstattliche Versicherung	A
Lebenslauf	B
Publikationen	C
Danksagung	D

Abstrakt

Einleitung: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) führt bereits in körperlicher Ruhe durch die Überblähung der Lunge zu einem Diaphragmatiefstand mit verringerter muskulärer Vorspannung, einer eingeschränkten Diaphragmaamplitude (Normalwert: ca. 40 mm bis 100 mm; bei COPD: ca. 20 mm bis 40 mm) und verminderter pulmonaler Ventilation. Unter körperlicher Belastung führt die erhöhte Atemfrequenz in Kombination mit dem durch die Obstruktion verlängerten Expirium über den Pathomechanismus der dynamischen Überblähung zur Dyspnoe. In der Therapie der COPD werden z. Zt. neben der Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS) mehrere Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR) angewendet. Diese haben die Reduzierung der Überblähung durch Volumenreduktion der am stärksten vom Emphysem betroffenen Lungenabschnitte zum Ziel. Für die BLVR mit Endobronchialventilen (EBV) und bronchoskopischer Dampfablation (BTVA) wurden Verbesserungen in der Lungenfunktionsuntersuchung und in Markern für körperliche Leistungsfähigkeit beschrieben. Der Einfluss der BLVR auf das Diaphragma, den wichtigsten inspiratorischen Muskel, ist hingegen noch nicht untersucht worden. Zudem ist die Abbildbarkeit der Volumenveränderungen durch die BLVR im Röntgenbild des Thorax unklar.

Methode: Die Auswirkungen der BLVR mit EBV bzw. BTVA auf das Diaphragma und auf die Position der Fissura minor als Marker für den Volumenverlust im rechten Oberlappen wurden untersucht. Hierzu wurden prä- und postinterventionelle Thorax-Röntgenbilder mit Hilfe selbstentwickelter Methoden bemessen und mit Daten der Lungenfunktionsuntersuchungen auf Zusammenhänge analysiert.

Ergebnisse: 48 Patienten mit COPD erhielten eine BLVR, von denen 38 mit EBV und 10 mit BTVA therapiert wurden. Die auf zwei verschiedenen Breiten des therapierten Hemithorax gemessenen kranialen Positionsveränderungen des Diaphragmas betragen im EBV-Kollektiv $-4,9 \text{ mm} (\pm 10,9 \text{ mm}; P = 0,009)$ bzw. $-4,8 \text{ mm} (\pm 10,4 \text{ mm}; P = 0,007)$ und im BTVA-Kollektiv $-8,4 \text{ mm} (\pm 4,1 \text{ mm}; P = 0,005)$ bzw. $-7,3 \text{ mm} (\pm 7,2 \text{ mm}; P = 0,022)$. Weiterhin wurde bei im rechten Oberlappen therapierten Patienten eine kraniale Positionsveränderung der Fissura minor gemessen ($-31,4 \text{ mm} \pm 40,4 \text{ mm}; P = 0,001$ im EBV-Kollektiv (N = 23); $-38,5 \text{ mm} \pm 29,7 \text{ mm}; P = 0,018$ im BTVA-Kollektiv (N = 7), die mit Verringerungen in den Lungenfunktionsparametern für pulmonale Überblähung einherging.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend führte die BLVR mit EBV bzw. BTVA zur kranialen Positionsveränderung des Diaphragmas. Dies sollte zu einer deutlichen Zunahme der Diaphragmaamplitude und -funktionalität führen. Bei im rechten Oberlappen therapierten

Patienten bildete die kraniale Positionsveränderung der Fissura minor die Volumenreduktion im Ziellappen ab. Die beschriebenen Effekte waren bei den BTVA-Patienten stärker ausgeprägt als bei den EBV-Patienten, was vor allem in der Unabhängigkeit der BTVA von pulmonaler Kollateralventilation begründet sein dürfte.

Introduction: In chronic obstructive pulmonary disease (COPD), pulmonary hyperinflation leads to caudal displacement of the diaphragm. The amplitude of diaphragm excursion is reduced from approximately 40 mm to 100 mm in healthy subjects to 20 mm to 40 mm in patients with COPD, resulting in insufficient ventilation of the lungs. During exercise, the combination of prolonged expiration and a high respiratory rate leads to dynamic hyperinflation and dyspnea. Bronchoscopic lung volume reduction (BLVR) is currently investigated in treatment of COPD as an alternative to lung volume reduction surgery (LVRS). BLVR with endobronchial valves (EBV) and bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) both reduce hyperinflation by volume reduction of the most emphysematous parts of the lung improving on lung function and exercise capacity. However, the effect of BLVR on the diaphragm, the most important inspiratory muscle, has not yet been investigated. Additionally, it is unclear whether the effects of BLVR are sufficiently depicted at chest radiography to detect changes in lung volume.

Methods: New algorithms were developed to quantify the impact of EBVs and BTVA on the diaphragm and on the position of the horizontal fissure as a marker for volume reduction in the right upper lobe at chest radiography. Lung function data was analysed.

Results: 48 patients with COPD were treated with BLVR. 38 received EBVs, 10 underwent BTVA. Using two algorithms, a cranial shift of the diaphragm was detected on the treated side in both EBV ($-4,9 \text{ mm} \pm 10,9 \text{ mm}$; $P = 0,009$ and $-4,8 \text{ mm} \pm 10,4 \text{ mm}$; $P = 0,007$) and BTVA groups ($-8,4 \text{ mm} \pm 4,1 \text{ mm}$; $P = 0,005$ and $-7,3 \text{ mm} \pm 7,2 \text{ mm}$; $P = 0,022$). BLVR of the right upper lobe lead to a cranial shift of the horizontal fissure ($-31,4 \text{ mm} \pm 40,4 \text{ mm}$; $P = 0,001$; EBV, $N = 23$; $-38,5 \text{ mm} \pm 29,7 \text{ mm}$; $P = 0,018$; BTVA, $N = 7$) which was associated with a reduction in pulmonary hyperinflation, reflecting volume reduction in the treated lobe.

Take Home Points: BLVR with EBV and BTVA, respectively, lead to cranial repositioning of the diaphragm. This should significantly improve on diaphragmatic excursion and functionality. BLVR of the right upper lobe resulted in a cranial shift of the horizontal fissure representing volume reduction of the target lobe. The effects were more pronounced in the BTVA group, supporting the efficacy of BTVA as a therapy independent of collateral ventilation.

1. Einleitung

1.1 Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist gekennzeichnet durch eine beständige und im Allgemeinen progrediente Atemflusslimitation, die mit einer erhöhten chronischen Entzündungsreaktion der Atemwege und der Lunge assoziiert ist ^[1]. Die COPD ist für einen hohen Anteil der Morbidität und Mortalität der Weltbevölkerung verantwortlich ^[2]. Sie stand im Jahr 2001 in einer Studie der WHO an fünfter Stelle der weltweiten Todesursachenstatistik ^[3]. Es wird prognostiziert, dass sie im Jahr 2020 an dritter Stelle stehen wird ^[1].

Die COPD beeinträchtigt alltägliche Aktivitäten ^[4] und führt bei ausgeprägter Symptomatik zu stark eingeschränkter Lebensqualität ^[5,6]. Häufig wird sie von emphysematöser Zerstörung des Lungengewebes begleitet, die bereits in körperlicher Ruhe zur Überblähung der Lunge führt ^[7-9]. Es kommt zur Verkürzung des Diaphragmas, zum Diaphragmatiefstand ^[10,11] und über die verringerte muskuläre Vorspannung zu einer eingeschränkten Diaphragmaamplitude, die die pulmonale Ventilation vermindert ^[12].

Körperliche Belastung erfordert eine Erhöhung der pulmonalen Ventilation über die Erhöhung der Atemfrequenz und Atemzugtiefe ^[13]. Durch die bei COPD verlängerte Expiration führt die erhöhte Atemfrequenz zur Zunahme der Überblähung mit weiterer Verringerung der Diaphragmaamplitude und resultierender Verminderung der Ventilation (*Circulus vitiosus*) ^[14]. Durch diesen Pathomechanismus der dynamischen Überblähung kommt es bei der COPD unter körperlicher Belastung zur Dyspnoe ^[15].

Die Therapie der COPD und des Lungenemphysems ist palliativ und hat vor allem die Reduzierung der Lungenüberblähung zum Ziel. Zusätzlich zur medikamentösen Therapie existiert mit der chirurgischen Lungenvolumenreduktion (*lung volume reduction surgery*, LVRS) eine chirurgische Therapieoption, deren Effizienz in großen Studien belegt wurde ^[16-18]. Die LVRS wird wegen der hohen postoperativen Mortalität und Morbidität und der strengen Patientenselektion nur bei einem kleinen Anteil der Emphysempatienten angewendet. Aufbauend auf den Erfolgen der LVRS wurden mehrere Techniken der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR) entwickelt, die derzeit im Rahmen klinischer Studien eingesetzt werden und für die verglichen mit der LVRS eine geringere postoperative Mortalität und Morbidität beschrieben wurde ^[19-21].

Die Implantation von endobronchialen Ventilen (EBV) und die bronchoskopische Dampfablation (BTVA) sind zwei der aktuellen BLVR-Techniken, die beide, wie auch die

LVRS, die Lungenüberblähung reduzieren sollen. Postinterventionelle Verbesserungen in Parametern der Lungenfunktionsuntersuchung und in Markern für körperliche Leistungsfähigkeit wurden bei beiden Methoden (EBV und BTVA) als Folge der Reduktion der Lungenüberblähung beschrieben ^[19,20]. Die postoperative atemmechanische Verbesserung ist jedoch durch diese Kausalkette nur unzureichend beschrieben, da die dynamische Komponente, nämlich die Reduzierung der dynamischen Überblähung mit Verringerung der Diaphragmaamplitude, nur indirekt über Marker für körperliche Leistungsfähigkeit abgebildet wird. Der direkte Einfluss der Therapie mit EBV und BTVA auf das Diaphragma, den wichtigsten inspiratorischen Muskel, ist noch unklar.

Die vorliegende Arbeit stellt die Hypothese auf, dass die BLVR über die Reduzierung der Lungenüberblähung zu einer kranialen Positionsveränderung des Diaphragmas führt. Zur Überprüfung der Hypothese wird mit einer selbst entwickelten Methode die Diaphragmaposition im Röntgenthorax prae und post interventionem gemessen und verglichen. Eine weitere Messmethode soll die Volumenveränderungen in einem therapierten Lungenlappen abbilden. Die radiologisch erhobenen Daten werden mit Daten aus der Lungenfunktionsuntersuchung auf Zusammenhänge hin untersucht.

1.2 Fragestellungen

In dieser Studie werden die folgenden Fragen für zwei Kollektive von COPD-Patienten (BLVR-Therapie mit EBV oder BTVA) bearbeitet.

- 1 a) Führt die einseitige BLVR zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Veränderung der ipsilateralen Diaphragmaposition? (Hauptfragestellung)
- 1 b) Hat die einseitige BLVR Auswirkungen auf die kontralaterale Diaphragmaposition? (Nebenfragestellung)
- 2) Besteht ein Zusammenhang zwischen postinterventionellen Veränderungen der Diaphragmaposition und der Lungenfunktionsparameter? (Nebenfragestellung)
- 3) Welchen Einfluss hat die Wahl des Interventionsortes (Ober- oder Unterlappen) der BLVR mittels EBV auf die Diaphragmaposition? (Nebenfragestellung)
- 4) Führt die BLVR zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Volumenreduktion des therapierten Lungenlappens? (Hauptfragestellung)
- 5) Besteht ein Zusammenhang zwischen den Auswirkungen der BLVR auf den Ziellappen und den Auswirkungen der BLVR auf die Diaphragmaposition? (Nebenfragestellung)

2. Grundlagen

2.1 Definition und Diagnosekriterien der COPD

Die COPD dient als Oberbegriff für eine Gruppe von Erkrankungen der Lunge. Diese sind gekennzeichnet durch die inkomplett reversible und im Krankheitsverlauf fortschreitende Verringerung des Luftstromes vor allem in der Expiration und durch die Überblähung der Lunge ^[1]. Wichtige klinische Symptome der COPD sind vermehrter Auswurf, Husten sowie Atemnot, die sich bei körperlicher Belastung verstärkt. Das Vorliegen der Indikatoren Dyspnoe, chronischer Husten oder chronische Sputumproduktion, Exposition gegenüber Risikofaktoren für COPD sowie eine positive Familienanamnese spricht gemäß den aktuellen GOLD-Empfehlungen für das wahrscheinliche Vorliegen einer COPD ^[1]. Zur Diagnosestellung wird ein nach Gabe eines Bronchodilatators eingeschränktes, spirometrisch gemessenes Verhältnis von Einsekundenkapazität zu forcierter Vitalkapazität von $FEV_1/FVC < 0,70$ als Bestätigung der irreversiblen Atemflusslimitation verlangt ^[1]. Die Klassifikation der COPD nach der Schwere der Atemflusslimitation ist in Tabelle 2.1 zusammengefasst.

Tabelle 2-1 Klassifikation der COPD nach der Schwere der Atemflusslimitation anhand des FEV_1 ausgedrückt in %_{Soll} gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators (Mod. nach ^[1]).

Patienten mit $FEV_1 / FVC < 0,70$	
GOLD 1: leicht	$FEV_1 \geq 80\%$
GOLD 2: mittel	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$
GOLD 3: schwer	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$
GOLD 4: sehr schwer	$FEV_1 < 30\%$

2.2 Pathologie und Pathophysiologie von COPD und Lungenemphysem

Die Pathologie der COPD ist umfassend und beinhaltet atemmechanische, molekulare, biochemische, immunologische und auch genetische Aspekte ^[1]. Die COPD ist zudem assoziiert mit extrapulmonalen Manifestationen an Herz, Blutgefäßen, Skelettmuskulatur und Knochen und weist daher Aspekte einer Systemerkrankung auf ^[22-24].

Im Folgenden werden die pathologischen und pathophysiologischen Veränderungen vor allem über ihre Auswirkungen auf die mechanischen Eigenschaften des Atmungssystems dargestellt, da die BLVR vornehmlich über Veränderungen in der Lungenmechanik wirkt.

Ein zentraler Aspekt der Pathologie der COPD ist die erhöhte chronische Entzündungsreaktion der Luftwege auf verschiedene Noxen ^[1,7]. Wichtige auslösende Faktoren dieser chronischen Entzündung sind das Rauchen von Tabakprodukten ^[1,25] und auch die Exposition gegenüber den

bei der Verbrennung von Biobrennstoffen (Kohle, Stroh, Dung, Holz) entstehenden Noxen ^[3,26]. Die COPD geht einher mit einer emphysematösen Zerstörung des Lungengewebes und massiver Überblähung ^[7-9].

Das Lungenemphysem wird nach pathologischen Kriterien definiert als eine irreversible Zerstörung des distal der Bronchioli terminales liegenden Lungenparenchyms ^[27]. Dabei werden die Wände dieser Luftwege unter Ausbildung von Emphysemlasen (Bullae) zerstört, ohne dass eine signifikante Fibrosierung an diesen pathologischen Umstrukturierungen beteiligt ist ^[28]. Die emphysematöse Gewebedestruktion kann diffus über die gesamte Lunge verteilt sein (homogenes Emphysem) oder herdförmig vorliegen (heterogenes Emphysem) ^[27].

2.2.1 Pathophysiologie der Atemmechanik bei COPD

Der Zusammenhang zwischen der expiratorischen Atemstromstärke (\dot{V}), dem Strömungsdruck (P) und dem Atemwegswiderstand (R) wird analog zum Ohmschen Gesetz über $\dot{V} = P/R$ beschrieben ^[29]. Die chronische Entzündung bei COPD hat negative Auswirkungen auf die Einflussgrößen der expiratorischen Atemstromstärke (\dot{V}), nämlich auf die elastischen Rückstellkräfte der Lunge, den Kollaps der distalen Atemwege in der Expiration und den Gesamtwiderstand der Luftwege ^[30].

Die chronische Entzündung führt über die Zerstörung von Elastin zu verminderter Elastizität der Lunge ^[31]. Kollagen wird ebenfalls zerstört, was zu einer verminderten Belastbarkeit des Parenchyms auf Zugkräfte führt ^[32]. Unter dem mechanischen Stress des Atemzyklus kommt es durch die Zerstörung der Wände benachbarter Alveolen zur Ausbildung von Emphysemlasen ^[32,33]. Die Zerstörung der Alveolenwände verringert die elastische Retraktionskraft der Lunge und führt während der Expiration zur Verringerung des Luftstroms nach extrapulmonal ^[34]. Während es beim Lungengesunden vor allem während der forcierten Expiration zum physiologischen Kollaps der distalen, nicht knorpelgestützten Atemwege kommt ^[35], verschließen sich diese Atemwege beim Lungenemphysem durch die verminderten Rückstellkräfte des Parenchyms auch bei normaler Expiration und auch zu früh im Atemzyklus ^[36,37]. Hierdurch verringert sich der Gesamtquerschnitt der Atemwege. Die bei COPD erhöhte Mukusproduktion sowie die durch die chronische Entzündung verdickten Bronchialwände verstärken darüber hinaus die Erhöhung des Atemwegswiderstandes ^[7,8]. Es resultiert ein erhöhter Strömungswiderstand, wodurch das FEV₁ abnimmt und sich das Residualvolumen (RV) erhöht ^[38].

2.2.2 Das Diaphragma bei COPD

Das Diaphragma ist eine muskulös-sehnige Struktur, die den Thorax vom Abdomen trennt. Während der Inspiration kontrahiert das Diaphragma und erzeugt zusammen mit den Mm. scaleni und Mm. intercartilaginei den zur Inspiration notwendigen Druckgradienten; während der Expiration relaxiert das Diaphragma und durch die elastischen Rückstellkräfte der Lunge kommt es zur Ausatmung^[39].

Bei der COPD ist das Diaphragma in seiner Funktionalität eingeschränkt. Es kommt zum Zwerchfelltieftand mit abgeflachten Zwerchfellkuppeln^[40]. Dies entspricht einer Verkürzung des Diaphragmas in seinem Ruhepunkt und verringert durch die geringere Vorspannung die Kontraktionskraft^[41], da das Diaphragma in einem ungünstigen Bereich seiner Länge-Spannungs-Kurve arbeitet^[10,42-44]. Sowohl die Verkürzung des Muskels bei der Kontraktion^[12], als auch die Fähigkeit den zur Inspiration notwendigen Druckgradienten aufzubauen^[45] sind vermindert. Der Beitrag des Diaphragmas zum Atemzugvolumen (AZV) ist verringert^[12]. Der maximale inspiratorische Druck wurde als unabhängiger Prädiktor für das Überleben bei COPD beschrieben^[42], was die Bedeutung der eingeschränkten Funktionalität des Diaphragmas bei COPD unterstreicht.

Als Anpassungen an diese Folgen der chronischen Überblähung bei COPD wurden verschiedene pathologische Veränderungen des Diaphragmas beschrieben. Durch Atemflusslimitation, chronische Überblähung und erhöhten endexpiratorischen Druck ist die mechanische Last auf das Diaphragma, die bei der Kontraktion überwunden werden muss erhöht^[46]. Als pathologische neuro-mechanische Anpassung ist eine ausgeprägte Erhöhung der Aktionspotentialrate der diaphragmalen Motoneurone bei Patienten mit COPD im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen beschrieben worden^[47-49]. Auf subzellulärer Ebene findet im Rahmen der Anpassung eine Verkürzung der durchschnittlichen Sarkomerlänge in den Muskelzellen des Diaphragmas und eine Erhöhung der Mitochondrienkonzentration statt^[50]. Hierdurch verbessert sich die Fähigkeit des Diaphragmas, Spannung zu erzeugen und der unvorteilhafte Arbeitspunkt kann somit zum Teil kompensiert werden. Als Folge dieser Adaptationen kann die Kraftentfaltung des Diaphragmas von COPD-Patienten bei gleichen Lungenvolumina sogar größer sein als bei gesunden Individuen^[44]. Diese Hypothese wird unterstützt durch die Zunahme oxidativer, langsamer Typ I Muskelfasern, die von einer Abnahme der schnellen Typ II Fasern begleitet wird^[51,52]. Die strukturellen Veränderungen des Diaphragmas finden bereits früh im Verlauf der COPD statt^[43,51] und führen zusammen mit den gesteigerten Anforderungen an die Kontraktilität des Diaphragmas zu verringerter Ermüdbarkeit des Muskels^[41,53].

2.2.3 Das Diaphragma in der Bildgebung: Methoden zur Erfassung der Diaphragmaamplitude in der Literatur

In der Literatur sind verschiedene Methoden zur Quantifizierung der Diaphragmaamplitude beschrieben. Die Ergebnisse dieser Studien sind Tabelle 2-2 zusammengefasst. Als Amplitude des Diaphragmas wird hierbei dessen kranio-kaudale Auslenkung zwischen den Endpunkten "maximale Inspiration" (Totale Lungkapazität, TLC) und "maximale Expiration" (RV) bezeichnet. Die Diaphragmaamplitude bildet also in diesen Studien ungefähr die Auslenkung des Diaphragmas entsprechend der Vitalkapazität (VC) ab.

Die oben genannten pathologischen Anpassungen des Diaphragmas bei COPD an die Überblähung können jedoch nicht die eingeschränkte Funktionalität des Diaphragmas kompensieren, die sich durch den Diaphragmatiefstand ergibt. So beträgt die in Abhängigkeit von der Körperposition und auch der verwendeten Messmethode ermittelte Diaphragmaamplitude bei Gesunden ca. 40 mm bis 100 mm, bei COPD-Patienten jedoch lediglich ca. 20 mm bis 40 mm (Tabelle 2-2). Die verringerte Diaphragmaamplitude führt zu einem reduzierten Atemzugvolumen und eingeschränkter ventilatorischer Funktion und trägt zur Verringerung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei COPD bei [12,44].

Tabelle 2-2 Diaphragmaauslenkung bei COPD Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der Literatur
(----- = keine Daten vorhanden)

Technik der Bildgebung	COPD		Kontrollgruppe (keine Lungenerkrankung)			
	Mittelwert ± SD (mm)		Mittelwert ± SD (mm)		Spannweite (mm)	
	links	rechts	links	rechts	links	rechts
MR Fluoroskopie [54]	20,8 ± 14	26 ± 14	50	60	30 - 70	30 - 90
MRT [55]	-----	-----	42	44	31 - 53	21 - 56
Ultraschall [56]	-----	-----	-----	-----	23 - 87	26 - 97
Radiographisch [57]	-----	-----	-----	-----	0 - 85	0 - 85
Fluoroskopie [58]	-----	-----	99	93	75 - 115	75 - 117
MRT [59]	-----	43,5 ± 16	-----	-----	-----	-----
MRT [60]	-----	42,7 ± 7	-----	-----	-----	-----
Ultraschall [61]	-----	36,5 ± 10,9	-----	46,3 ± 9,5	-----	-----

2.2.4 Dynamische Überblähung und ihre Auswirkungen auf die Funktionalität des Diaphragmas

Zusätzlich zur statischen Überblähung, bei der ein bereits in körperlicher Ruhe erhöhtes RV besteht, beeinträchtigt die dynamische Überblähung die körperliche Leistungsfähigkeit bei COPD [15,62]. Der Begriff dynamische Überblähung bezeichnet die kontinuierliche Erhöhung des

endexpiratorischen Volumens (EELV) unter körperlicher Belastung (*air trapping*) [15,62,63].

Körperliche Aktivität führt durch die metabolische Ansammlung von Kohlenstoffdioxid (CO₂) und größeren Sauerstoffbedarf über eine Steigerung des AZV und der Atemfrequenz zu erhöhter Ventilation der Lungen [64]. Zur dynamischen Überblähung kommt es bei der COPD durch eine kontinuierliche Zunahme des EELV aufgrund der Obstruktion der Atemwege. Dieses *air trapping* verringert zunehmend die Diaphragmaamplitude [61], die bei COPD durch die statische Überblähung bereits in Ruhe verringert ist (Tabelle 2-2) und erhöht die mechanische Last auf die inspiratorische Muskulatur [65]. Die Folge ist eine kontinuierliche Abnahme des AZV, weshalb die Lungenventilation nicht an den gesteigerten Bedarf angepasst werden kann [15]. Es kommt bereits bei leichter körperlicher Anstrengung zu Dyspnoe, die sich durch den Versuch der Kompensation über die weitere Erhöhung der Atemfrequenz noch steigert (*Circulus vitiosus*) [15,62,66].

Die dynamische Überblähung tritt unabhängig von der Schwere der COPD nach der GOLD Klassifikation während vieler Tätigkeiten im Alltag von COPD-Patienten auf [67]. Die Patienten erleben dies als schwere Einschränkung und Verringerung der Lebensqualität [68].

2.3 Lungenvolumenreduktionschirurgie (LVRS) und ihre Auswirkungen auf das Diaphragma

Zusätzlich zur medikamentösen Therapie der COPD existiert mit der LVRS eine etablierte, palliative chirurgische Interventionsmöglichkeit beim Lungenemphysem [69]. Die LVRS hat das Ziel die Elastizität der Lunge zu verbessern und so die Überblähung zu reduzieren [16,70]. Es werden hierzu die am stärksten von der emphysematösen Gewebedestruktion betroffenen Lungensegmente entfernt. Das verbleibende, weniger geschädigte Parenchym kann sich postoperativ aufspannen und trägt mit seinen besseren elastischen Rückstellkräften zur Erhöhung des expiratorischen Flusses mit Verringerung der Überblähung bei [71,72]. Hierdurch verbessert sich auch die Funktionalität des Diaphragmas, da es als Folge der LVRS zu einer Verringerung des RV kommt, die zu einer geringeren mechanischen Last auf das Diaphragma führt [73]. Eine Positionsveränderung des Diaphragmas nach kranial wurde als Folge der LVRS in Röntgenaufnahmen des Thorax in maximaler Inspiration beschrieben [74]. Das Diaphragma wölbt sich in der Expiration weiter in den Thorax hinein und arbeitet daher unter günstigerer Vorspannung. In mehreren Studien wurde beschrieben, dass die LVRS postoperativ zu einer Steigerung der Kontraktilität des Diaphragmas führt [73,75-81]. Die Verringerung der bei COPD pathologisch erhöhten Aktionspotentialrate der diaphragmalen Motoneurone ist ein weiterer erwünschter Effekt der LVRS [82]. Die dadurch verringerte neuro-mechanische Dissoziation

beschreibt, dass eine geringere Aktionspotentialrate notwendig ist, um die gleiche atemmechanische Arbeit zu verrichten ^[83]. Als klinische Verbesserungen werden die Reduzierung der Kurzatmigkeit, die Erhöhung der körperlichen Leistungsfähigkeit und die Verbesserung der Lebensqualität als Folge der LVRS beschrieben ^[16].

Trotz der Verbesserung des Langzeitüberlebens und der guten funktionellen Resultate der LVRS ist die Anwendung dieser Therapieoption durch die hohe postoperative Mortalität und Morbidität limitiert und durch die strengen Selektionskriterien nur für einen Teil der Emphysepatienten geeignet ^[16,18,84].

2.4 Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR)

Basierend auf den Erfolgen der LVRS wurden verschiedene Techniken der BLVR entwickelt. In der vorliegenden Studie werden die Auswirkungen von zwei BLVR-Techniken, der Implantation von Endobronchialventilen (*endobronchial valves*, EBV) und der bronchoskopischen Dampfablation (*bronchoscopic thermal vapor ablation*, BTVA) untersucht. Beide Methoden sind für die Therapie des heterogenen Lungenemphysems entwickelt worden und werden derzeit in klinischen Studien eingesetzt. Wie auch bei der LVRS wird bei der BLVR der durch emphysematöse Gewebedestruktion am stärksten in seiner Funktionalität eingeschränkte Lappen therapiert. Ziel ist die Volumenreduktion in diesem Ziellappen, wodurch sich die weniger emphysematösen Nachbarlappen aufspannen können und woraus eine bessere Funktionalität der gesamten Lunge resultiert ^[19]. Der Ort der Intervention (Ziellappen) wird unter Verwendung von hoch-auflösender Computertomographie (*high resolution computed tomography*, HRCT) und Lungenperfusionsszintigraphie bestimmt. Mittels HRCT wird über einen Heterogenitätsindex (Verhältnis von Gewebe zu Luft des Ober- zum Unterlappen) der heterogenste Lungenlappen identifiziert ^[19,85,86]. Dies ist der Ziellappen der Intervention. Optional kann mittels Lungenperfusionsszintigraphie (Technetium DTPA (Ventilation) und Tc99m MAA (Perfusion)) der Ziellappen als derjenige Lungenlappen mit der größten Einschränkung in Ventilation und Perfusion validiert werden.

Im Vergleich zur LVRS wurde eine geringere postoperative Mortalität, eine geringe Morbidität mit wenigen schweren Komplikationen sowie eine kürzere Hospitalisierungsdauer für die Therapie mit EBV ^[19] und BTVA ^[20,21] beschrieben.

2.4.1 Endobronchialventile (EBV)

EBV (*EBV-TS-4.0/5.5, Zephyr endobronchial valve*; zuvor Emphasys Medical, jetzt PulmonX, Redwood City, CA, USA) sind Einwegventile aus Silikon, die von einem Gerüst aus Nickel-Titan (Nitinol) gestützt werden (Abb. 2-1). EBV werden über ein flexibles Bronchoskop in die Lappen-, Segment- oder Subsegmentbronchi des Ziellappens eingebracht. Es werden alle Luftwege mit EBV bestückt, um den Ziellappen komplett zu isolieren. EBV werden im Ober- und im Unterlappen bei heterogenem Lungenemphysem eingesetzt. Die Therapie mit EBV ist eine reversible blockierende Methode, da die Ventile bronchoskopisch bei Bedarf wieder entfernt werden können ^[19].

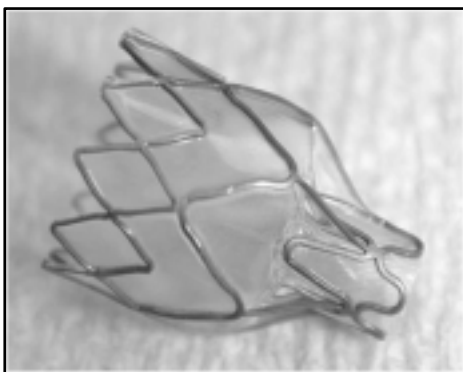


Abbildung 2-1 *Emphasys[®] Zephyr[®] Endobronchialventil* (Bildquelle: *Emphasys Medical, jetzt PulmonX, Redwood City, CA, USA*)

Nach der Implantation können aufgrund der Einwegekonstruktion Luft und auch Mukus in der Expiration entweichen, wohingegen das Eindringen von Luft während der Inspiration verhindert wird ^[87]. Hierdurch wird eine lokale Volumenreduktion und Atelektase in dysfunktionalen, emphysematösen Teilen der Lunge erreicht und die Überblähung reduziert. Funktionell besseres Lungenparenchym der Nachbarlappen kann sich in der Folge ausdehnen und so zu einer Verbesserung der Funktionalität der gesamten Lunge und der Atemmechanik führen ^[19].

2.4.2 Bronchoskopische Dampfablation (BTVA)

Die BTVA (Uptake Medical, Seattle, Washington, USA) ist eine irreversible, nicht-blockierende Methode der BLVR zur Therapie des heterogenen Lungenemphysems mittels heißem Wasserdampf ^[20,21]. Die Patientenselektionskriterien für die Therapie mit BTVA verlangen u.a

ein den Oberlappen betonendes Lungenemphysem ^[20]. Präinterventionell wird die zu applizierende Dampfdosis entsprechend der via HRCT bestimmten zu therapierenden Gewebemasse berechnet (10 Kalorien/Gramm Lungengewebe) ^[20]. Ein bronchoskopischer Einwegkatheter wird in einen Segmentbronchus des Ziellappens eingeführt. Der Segmentbronchus wird mit einem aufdehnbaren okkludierenden Ballon geblockt und die berechnete Dosis heißen Wasserdampfes aus einem Dampfgenerator über den bronchoskopischen Dampfkatheter in das distal der Okklusion liegende emphysematöse Gewebe eingebracht ^[21]. Nacheinander werden alle ausgewählten Segmente des Ziellappens therapiert. Durch die Applikation der thermischen Energie wird über eine Denaturierung die Läsion des funktionell eingeschränkten Parenchyms bewirkt. Nach einer lokalen Entzündungsreaktion des Zielgewebes kommt es zu permanenter Fibrose und Atelektase des Ziellappens ^[21,88,89]. Postinterventionell spannt sich das dem Ziellappen benachbarte, funktionell bessere Parenchym aus und die Funktion der gesamten Lunge verbessert sich ^[20].

2.4.3 Kollateralventilation in der Lunge und ihre Auswirkungen auf die BLVR

Die Kollateralventilation in der Lunge beschreibt die alveoläre Ventilation über parallele Strukturen zu den Luftwegen des Bronchialbaumes ^[90]. Zu den Strukturen der Kollateralventilation werden interalveolare Poren („Kohnsche Poren“) ^[91], bronchiolar-alveolare Kollateralen („Lambertsche Kanäle“) ^[92] und interbronchiolare Kollateralen (Martin) ^[93] gezählt. Diese anatomischen Strukturen sind in der gesunden Lunge zu finden, jedoch ist der Widerstand in diesen Kollateralen verglichen mit dem Widerstand in den normalen Luftwegen hoch ^[94]. In der gesunden Lunge findet daher nur geringe physiologische Kollateralventilation statt.

Beim Lungenemphysem führen der Kollaps der Luftwege während der Expiration und die gesteigerte Mukusproduktion zur Erhöhung des Widerstandes in den Atemwegen, wodurch es über eine relative Verminderung des Strömungswiderstandes in den Kollateralen zur Kollateralventilation kommt ^[90,94,95].

Die Kollateralventilation wird als wichtiger limitierender Faktor in der BLVR mit EBV betrachtet ^[19,96]. Die mittels EBV erzeugte Obstruktion des Ziellappens ist nicht effizient, wenn distal der Obstruktion über die Kollateralventilation ein größeres Luftvolumen zugeführt als über die Resorption abgeführt wird, da dies die Ausbildung einer Atelektase des Ziellappens behindert ^[96].

Patienten, die nach Implantation von EBV eine radiologisch nachweisbare Atelektase entwickeln, weisen jedoch größere klinische Verbesserungen in Lungenfunktionsparametern und Parametern für körperliche Leistungsfähigkeit auf als Patienten, bei denen die Atelektase

ausbleibt ^[97]. Zudem wurde beschrieben, dass Patienten, die eine Atelektase ausbilden, ein geringeres Mortalitätsrisiko besitzen als Patienten ohne Atelektase ^[98].

Aus diesen Gründen wird mittlerweile empfohlen, vor der Implantation von EBV die Kollateralventilation zu messen und nur die Patienten mit keiner oder geringer Kollateralventilation zu therapieren. Zur Zeit stehen hierzu zwei verschiedene Methoden zur Verfügung:

Mittels HRCT werden die Fissurae major und minor vor der Implantation von EBV auf Komplettheit überprüft, um interlobare Kollateralventilation auszuschließen ^[19,99].

Patienten mit intakten Fissuren profitieren in höherem Maße von der Therapie mit EBV als Patienten mit inkompletten Fissuren ^[19,100,101].

Eine weitere Methode, den Grad der Kollateralventilation zu beurteilen, stellt ChartisTM dar (*ChartisTM Pulmonary Assessment System*, PulmonX, Redwood City, CA, USA). Das ChartisTM System isoliert bronchoskopisch mittels eines okkludierenden Ballonkatheters Lungenabschnitte (Lungenlappen, Lungensegmente) und misst Luftstrom- und Luftdruckwerte. Der Widerstand in den Kollateralen kann berechnet werden. Eine Verringerung des Luftflusses aus dem okkludierten Lungenabschnitt über die Zeit spricht für eine geringe Kollateralventilation ^[96].

Patienten, bei denen präinterventionell durch ChartisTM ein hohes Maß an Kollateralventilation ausgeschlossen wird, entwickeln zum größten Teil nach der Implantation von EBV eine Atelektase ^[88,102].

Die BTVA wird als unabhängig von der Kollateralventilation beschrieben, da sie im Gegensatz zur Therapie mit EBV nicht über eine Blockierung, sondern über eine Fibrosierung des Ziellappens zur Reduzierung der Überblähung führt ^[88,102].

3. Methodik

Für diese Studie wurden retrospektiv alle Patienten ermittelt, die im Zeitraum von 01/2005 bis 04/2013 im Arbeitsbereich Pneumologie mit Schwerpunkt Pneumologische Onkologie und Lungentransplantation der Medizinischen Klinik für Infektiologie und Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin aufgrund einer COPD eine BLVR mittels EBV oder BTVA erhalten haben. Die bronchoskopischen Eingriffe und die radiologische Diagnostik fanden nicht zu Studienzwecken, sondern ausschließlich aus klinischer Notwendigkeit statt. Sämtliche Patienten wurden zuvor von Fachärzten des entsprechenden Faches aufgeklärt und willigten in schriftlicher Form ein.

3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Auswertung finden sich in Tabelle 3-1.

Tabelle 3-1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Auswertung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Mittelschwere bis sehr schwere COPD (GOLD 2 bis 4)	Thoraxchirurgische Eingriffe in der Anamnese
mittels HRCT diagnostiziertes heterogenes Lungenemphysem	Alpha-1-Antitrypsinmangel
Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (EBV oder BTVA)	pulmonal-arterielle Hypertonie in der Anamnese

3.2 Zeitverlauf

Die präinterventionellen Untersuchungen fanden innerhalb von vier Wochen vor der BLVR (Baseline) und die postinterventionellen Untersuchungen fanden innerhalb eines Zeitfensters von drei bis sechs Monaten nach BLVR (post BLVR) statt.

3.3 Radiologische Datenerhebung

Alle im Rahmen dieser Studie analysierten Röntgenuntersuchungen des Thorax wurden im Institut für Radiologie, Charité Campus Mitte, unter konstanten Bedingungen durchgeführt. Es wurde stets das gleiche digitale System (AXIOM Aristos, Siemens AG, Erlangen, Deutschland) mit einer Röntgenröhrenspannung von 125 kVp verwendet.

Die Untersuchungen erfolgten am stehenden Patienten in posterior-anteriorem Strahlengang bei maximaler Inspiration. Die Patientencompliance wurde durch ein Fenster überprüft, um sicherzustellen, dass die Untersuchungen in maximaler Inspiration stattfanden.

3.4 Radiologische Messungen

Zur Auswertung des radiologischen Bildmaterials wurden zwei Messmethoden entwickelt und angewendet. Diese basieren auf in der Literatur verwendeten Methoden und wurden hinsichtlich ihrer Sensitivität an die Anforderungen der vorliegenden Fragestellungen angepasst. Eine ausführliche Gegenüberstellung der hier verwendeten Methoden mit den in der Literatur beschriebenen findet sich in der Diskussion.

3.4.1 Methode I zur Bemessung der Diaphragmaposition auf posterior-anterioren Röntgenthoraces

Um die Diaphragmaposition zu messen, wurde folgendermaßen vorgegangen (siehe Abb. 3-1, S. 14 u. Abb. 4-3, S. 19; sowie Abb. 3-2, S. 15):

1. Der maximale interne transversale Durchmesser des knöchernen Thorax wurde bestimmt und als Horizontale in das Thoraxbild gelegt (TD_{\max}).
2. Tangential zur apikalen Begrenzung des Apex pulmonis wurde an jedem Lungenflügel eine Parallele zu TD_{\max} gezogen.
3. Auf $1/4$ (bzw. $1/6$) der Strecke TD_{\max} wurde auf beiden Seiten des Thorax im rechten Winkel eine Gerade nach apikal gezogen. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der oberen Begrenzung des Diaphragmas heißt D; der Schnittpunkt dieser Geraden mit der Tangente am Apex pulmonis heißt A.
4. Die folgenden vier Strecken wurden daraufhin gemessen und entsprechend des jeweils mittels BLVR therapierten Lungenflügels benannt:

Variablen der Messmethode I

- $AD_{1/4 \text{ op}}$ (Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma, therapierter Lungenflügel, $1/4 TD_{\max}$)
- $AD_{1/6 \text{ op}}$ (Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma, therapierter Lungenflügel, $1/6 TD_{\max}$)
- $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ (Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma, nicht therapierter Lungenflügel, $1/4 TD_{\max}$)
- $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ (Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma, nicht therapierter Lungenflügel, $1/6 TD_{\max}$)

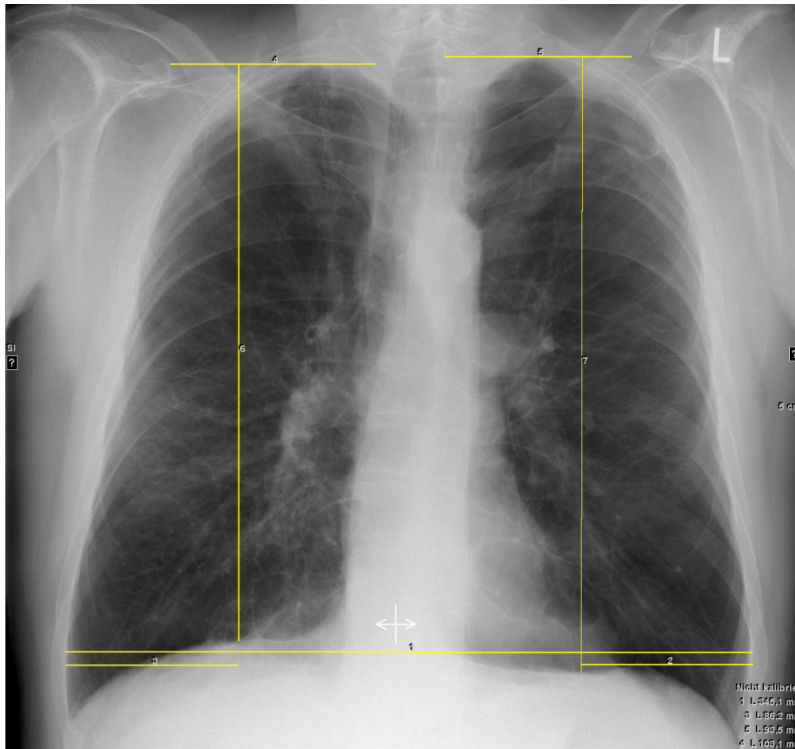


Abbildung 3-1 Screenshot der Workstation, Messmethode I
($AD_{1/4\text{ op}}$ und $AD_{1/4\text{ non-op}}$)

3.4.2 Methode II zur Bemessung der Position der Fissura minor auf posterior-anterioren Röntgenthoraces

Die Fissura minor trennt in der rechten Lunge den Oberlappen vom Mittellappen und wurde in der vorliegenden Arbeit als Marker für Volumenveränderungen im rechten Oberlappen benutzt. Hierzu wurde die Position der Fissura minor durch Messung zweier unterschiedlicher Strecken (Strecke zwischen Apex pulmonis und Fissura minor sowie Strecke zwischen Fissura minor und Diaphragma) abgebildet.

Für diesen Zweck wurde die folgende Messmethode II benutzt (siehe Abb. 3-2, S. 15 u. 4-10, S. 28):

1. Der maximale interne transversale Durchmesser des knöchernen Thorax wurde bestimmt und als Horizontale in das Thoraxbild gelegt (TD_{\max}).
2. Tangential zur apikalen Begrenzung des Apex pulmonis wurde eine Parallele zu TD_{\max} gezogen.
3. Auf $1/6$ der Strecke TD_{\max} wurde im rechten Winkel eine Gerade nach apikal gezogen. Der Schnittpunkt dieser Geraden mit der oberen Begrenzung des Diaphragmas heißt D; der Schnittpunkt mit der oberen Begrenzung der Fissura minor heißt F und der Schnittpunkt mit der Tangente am Apex pulmonis heißt A.

4. Die folgenden zwei Strecken wurden auf diese Weise gemessen:

Variablen der Methode II

- AF (Strecke zwischen Apex pulmonis (A) und Fissura minor (F))
- FD (Strecke zwischen Fissura minor (F) und Diaphragma (D))

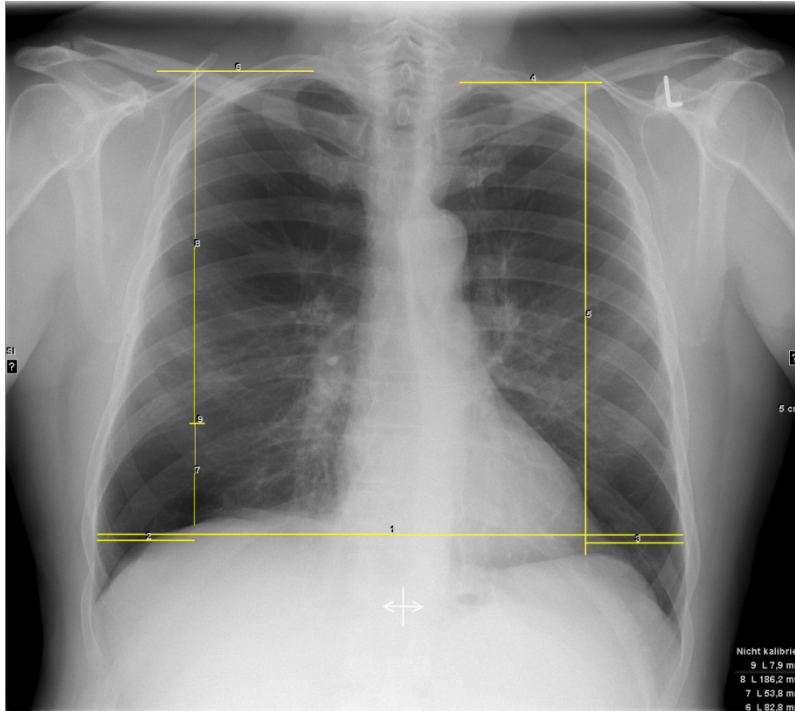


Abbildung 3-2 Screenshot der Workstation, Messmethode II
(AF, FD und nach Messmethode I: $AD_{1/6\ op}$ und $AD_{1/6\ non-op}$)

3.5 Lungenfunktionsdiagnostik

Sämtliche Ganzkörper-Plethysmographien und spirometrische Untersuchungen fanden in der Medizinischen Klinik für Infektiologie und Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin unter konstanten Bedingungen und entsprechend der Richtlinien der American Thoracic Society unter Spasmolyse statt ^[103]. Die Untersuchungen erfolgten immer am selben Gerät (MasterScreen Body, Carefusion Respiratory Care, Yorba Linda, CA, USA) am aufrecht sitzenden Patienten unter Verwendung von Raumluft.

3.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung und graphische Darstellung der Daten erfolgte mittels SPSS® Statistics (Version 20.0; IBM®, USA). Die Daten wurden mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung getestet. Unterschiedshypothesen wurden bei normalverteilten Daten mittels 2-seitigem, gepaarten t-Test

und bei nicht normalverteilten Daten mittels Wilcoxon-Rangsummentest auf Signifikanz überprüft. Korrelationsanalysen wurden bei normalverteilten Daten mittels Pearson-Korrelation und bei nicht normalverteilten Daten mittels Spearman's Rangkorrelationskoeffizient durchgeführt. Um die Beziehungen zwischen unabhängigen und abhängigen Variablen weiterführend zu untersuchen, wurde die univariate lineare Regressionsanalyse eingesetzt. Ein Signifikanzniveau von $P < 0,05$ wurde als statistisch signifikant angenommen.

Um dem statistischen Problem des multiplen Testens im Hinblick auf die Analyse von Unterkollektiven gerecht zu werden, wurde eine Hierarchisierung in Haupt- und Nebenfragestellungen (s.o.) vorgenommen. Es ergibt sich hieraus, dass die Analysen in den Nebenfragestellungen explorativen Charakter haben.

4. Ergebnisse

4.1 Gesamtkollektiv der BLVR-Patienten (N = 48)

Es wurden 69 COPD-Patienten ermittelt, auf die die Kriterien zur Aufnahme in die Auswertung (Tab. 3-1) zutrafen. Diese erhielten im ausgewerteten Zeitraum eine einseitige BLVR. 21 Patienten wurden aus der Auswertung ausgeschlossen. Bei 19 dieser Patienten war fehlendes oder unbrauchbares Bildmaterial der Ausschlussgrund. Bei zwei Patienten wurde das implantierte Material bereits vor dem Follow-up bronchoskopisch wieder entfernt, da sich bei einem Patienten eine akute Exazerbation entwickelte und bei einem weiteren Patienten die Ventile funktionsuntüchtig waren.

Letztendlich wurden 48 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Intervention befanden sich die in die Auswertung aufgenommenen Patienten in den GOLD-Stadien 2 bis 4 (MW (\pm SD) = 3,5 (\pm 0,6)). Alle Patienten erhielten eine den Leitlinien entsprechende medikamentöse Therapie. Die Beschreibung des Gesamtkollektivs findet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Beschreibung des Gesamtkollektivs der mit BLVR therapierten Patienten (N = 48)

Alter bei OP (Jahre), MW \pm SD	63,8 \pm 7,9
Geschlecht, N (%)	
männlich	37 (77,1)
weiblich	11 (22,9)
BMI, MW \pm SD	23,2 \pm 4,3
GOLD, N (%)	
2	2 (4,2)
3	20 (41,7)
4	26 (54,1)
Raucher o. ehemaliger Raucher, N (%)	48 (100)
Packyears, MW \pm SD	40,2 \pm 18,3

Von den 48 in die Auswertung aufgenommenen Patienten wurden bei 38 Patienten EBV implantiert, 10 Patienten erhielten eine BTVA. Die Aufteilung der beiden Gruppen in Unterkollektive entsprechend dem Interventionsort findet sich in den Abbildungen 4-1 und 4-2.

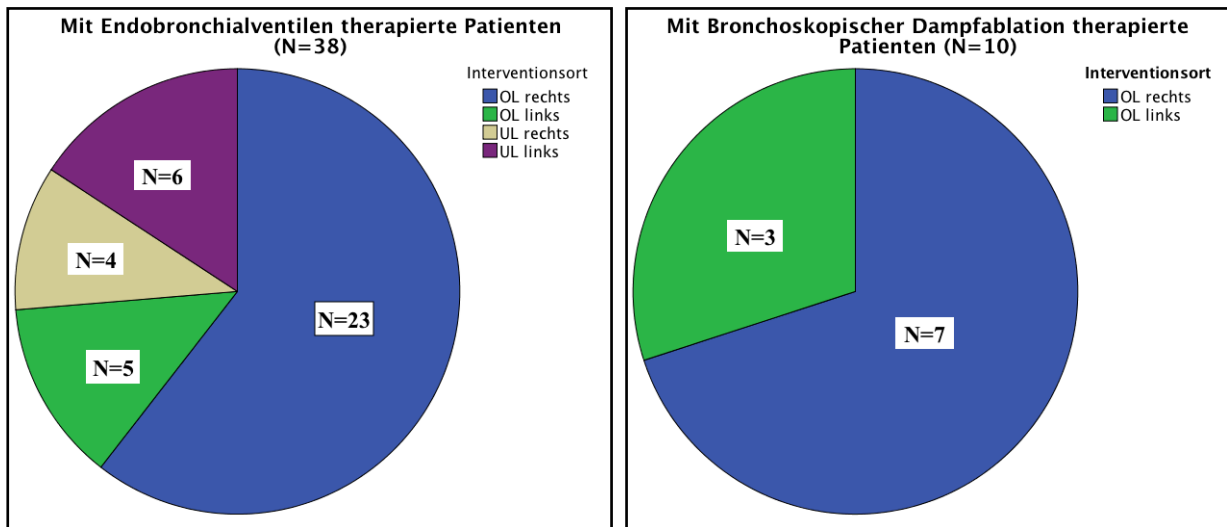


Abbildung 4-1 Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten COPD-Patienten (N = 38), Darstellung nach Interventionsort

Abbildung 4-2 Gesamtkollektiv aller mit BTVA therapierten COPD-Patienten (N = 10), Darstellung nach Interventionsort

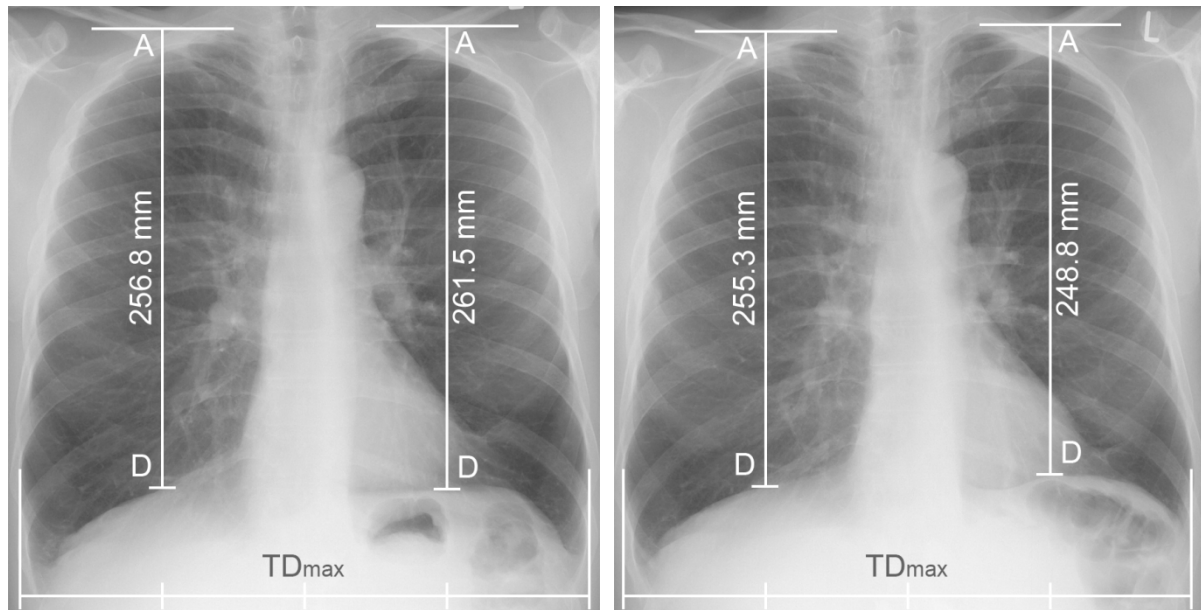
Im Folgenden werden die Ergebnisse nach der jeweiligen BLVR-Methode geordnet dargestellt. Entsprechend der Fragestellungen werden Unterkollektive, die sich aus den jeweiligen Interventionsorten ergeben, weiterführend analysiert.

4.2. Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

Bei 38 Patienten wurden EBV in jeweils einen Lungenlappen implantiert. Bei drei der 38 Patienten wurde vor der Intervention mittels ChartisTM eine ausgeprägte Kollateralventilation ausgeschlossen. Pro Patient wurden im Mittel 3,3 Ventile ($\pm 0,8$) eingesetzt. Es wurden keine Komplikationen während oder unmittelbar nach der Implantation beobachtet.

4.2.1 Fragestellung 1a (EBV)

Zur Quantifizierung möglicher Auswirkungen der einseitigen BLVR mittels EBV auf die ipsilaterale Diaphragmaposition im posterior-anterioren Röntgenthorax wurde bei allen Patienten die Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma gemäß der Methode I zu zwei Zeitpunkten (Baseline und post BLVR) und auf der therapierten Seite der Lunge ("op") gemessen. Die schematische Darstellung der Messungen findet sich in Abbildung 4-3. Die Daten der Messungen in diesem Patientenkollektiv befinden sich in der Tabelle 4-2.



a)

b)

Abbildung 4–3 Schematische Darstellung der Messmethode I anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im linken Unterlappen therapierten Patienten, **a)** Baseline, **b)** post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung des Diaphragmas nach kranial post BLVR.

Tabelle 4-2 Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	AD _{1/4 op} (mm)		AD _{1/6 op} (mm)	
	Baseline	post BLVR	Baseline	post BLVR
Mittelwert	268,5	263,7	273,2	268,3
Standardabweichung	24,6	26,2	22,5	25,4
Standardfehler des MW	4,0	4,2	3,7	4,1
Median	268,8	263,3	271,8	266,4
Spannweite	87,2	97,0	82,5	101,6
Minimum	228,1	216,4	236,2	221,1
Maximum	315,3	313,4	318,7	322,7

Es zeigten sich im Vergleich zwischen den Baseline-Werten und postinterventionellen Werten auf der therapierten Seite signifikante Verkürzungen der Strecken AD_{1/4 op} und AD_{1/6 op} von im Mittel $\Delta AD_{1/4 op} = -4,9 \text{ mm}$ ($\pm 10,9 \text{ mm}$; $P = 0,009$) bzw. $\Delta AD_{1/6 op} = -4,8 \text{ mm}$ ($\pm 10,4 \text{ mm}$; $P = 0,007$) (Tab. 4-3).

Tabelle 4-3 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	Δ post BLVR - Baseline	P
AD _{1/4 op} (mm)	-4,9 ± 10,9	0,009
AD _{1/6 op} (mm)	-4,8 ± 10,4	0,007

Um die Beziehung der beiden auf der therapierten Seite gemessenen Streckenveränderungen zueinander zu beschreiben und auf Validität zu prüfen, wurde die folgende Korrelation berechnet: Es zeigte sich zwischen Δ AD_{1/6 op} und Δ AD_{1/4 op} ($r = 0,81$; $P = 10^{-6}$) eine hohe und signifikante positive Korrelation (Abb. 4-4). Diese Korrelation war robust und signifikant ($P < 0,01$), auch wenn Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) eliminiert wurden.

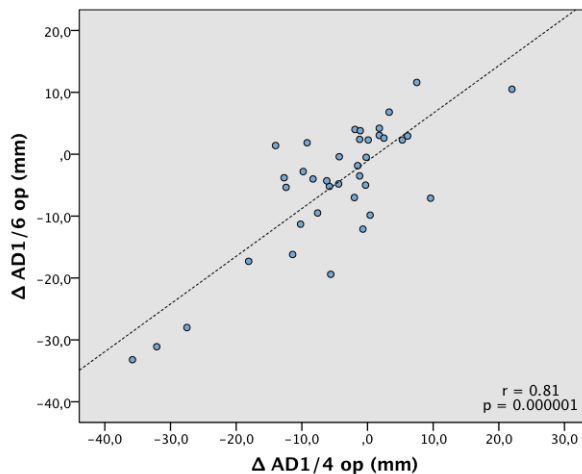


Abbildung 4-4 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken AD_{1/6 op} und AD_{1/4} (N = 38)

4.2.2 Fragestellung 1b (EBV)

Zur Quantifizierung möglicher Auswirkungen der einseitigen BLVR mittels EBV auf die kontralaterale Diaphragmaposition im posterior-anterioren Röntgenthorax wurde bei allen Patienten die Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma gemäß der Methode I zu zwei Zeitpunkten (Baseline und post BLVR) auf der nicht therapierten Seite der Lunge ("non-op") gemessen. Die Daten der Messungen in diesem Patientenkollektiv befinden sich in der Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4 Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der nicht therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	AD _{1/4 non-op} (mm)		AD _{1/6 non-op} (mm)	
	Baseline	post BLVR	Baseline	post BLVR
Mittelwert	269,7	268,2	272,9	271,4
Standardabweichung	24,3	24,1	22,4	25,0
Standardfehler des MW	3,9	3,9	3,6	4,1
Median	273,6	272,5	273,4	274,8
Spannweite	97,2	101,5	80,9	110,0
Minimum	214,0	208,5	235,7	202,5
Maximum	311,2	310,0	316,6	312,5

Es zeigten sich im Vergleich zwischen den Baseline-Werten und postinterventionellen Werten auf der nicht therapierten Seite geringe Verkürzungen der Strecken AD_{1/4 non-op} und AD_{1/6 non-op} von im Mittel $\Delta AD_{1/4 non-op} = -1,6 \text{ mm} (\pm 11,8 \text{ mm})$ bzw. $\Delta AD_{1/6 op} = -1,5 \text{ mm} (\pm 11,9 \text{ mm})$, die nicht das Signifikanzniveau erreichten (Tab. 4-5).

Tabelle 4-5 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der nicht therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	$\Delta_{\text{post-BLVR} - \text{Baseline}}$	<i>P</i>
AD _{1/4 non-op} (mm)	-1,6 ± 11,8	0,418
AD _{1/6 non-op} (mm)	-1,5 ± 11,9	0,450

Um die Beziehung der zwei auf der nicht therapierten Seite gemessenen Streckenveränderungen zueinander zu beschreiben und auf Validität zu prüfen, wurde die folgende Korrelation berechnet. Es zeigte sich zwischen $\Delta AD_{1/6 non-op}$ und $\Delta AD_{1/4 non-op}$ ($r = 0,79$; $P = 10^{-6}$) eine hohe positive Korrelation (Abb. 4-5). Diese Korrelation war robust und signifikant ($P < 0,01$) auch wenn Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) eliminiert wurden.

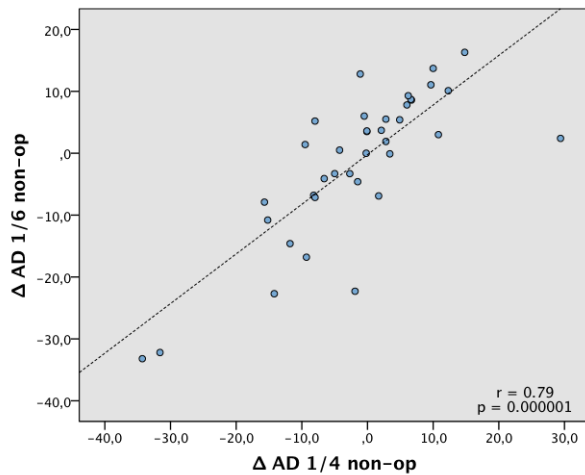


Abbildung 4-5 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ und $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ ($N = 38$)

Um den Zusammenhang zwischen den beobachteten Streckenveränderungen auf der therapierten und nicht therapierten Seite zu untersuchen, wurden weiterhin die folgenden Korrelationen berechnet:

Der Vergleich zwischen $\Delta AD_{1/4 \text{ op}}$ und $\Delta AD_{1/4 \text{ non-op}}$ ($r = 0,65$; $P = 10^{-5}$) zeigte ebenso wie der Vergleich zwischen $\Delta AD_{1/6 \text{ op}}$ und $\Delta AD_{1/6 \text{ non-op}}$ ($r = 0,83$; $P = 10^{-7}$) eine hohe Korrelation (Abb. 4-6 und Abb. 4-7). Beide Korrelationen waren robust und signifikant ($P < 0,01$) auch wenn Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) eliminiert wurden.

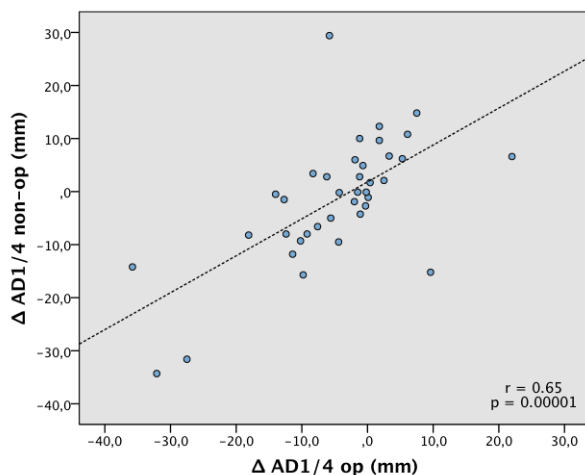


Abbildung 4-6 Korrelation zwischen den Differenzen (post BLVR - Baseline) der Strecken $AD_{1/4 \text{ op}}$ und $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ ($N = 38$)

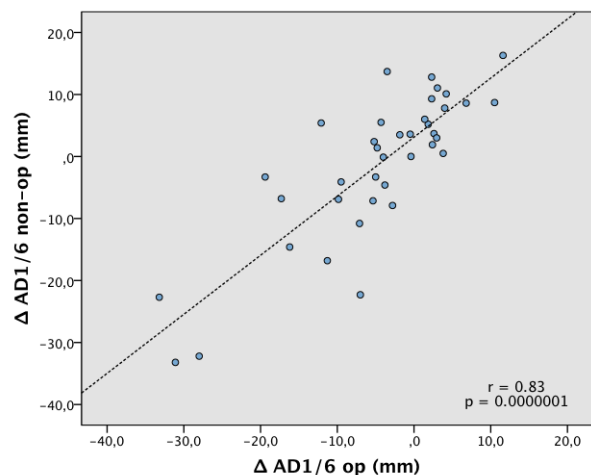


Abbildung 4-7 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/6 \text{ op}}$ und $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ ($N = 38$)

4.2.3 Fragestellung 2 (EBV)

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen vor der Intervention befinden sich in der Tabelle 4-6. Die Ergebnisse post BLVR sind in der Tabelle 4-7 dargestellt. Ausgewertet wurden als Parameter für den Grad der Obstruktion das FEV₁ sowie als Parameter der Überblähung das RV, die TLC und das Verhältnis RV/TLC.

Tabelle 4-6 Lungenfunktionsparameter, Baseline, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (% _{Soll})	RV (L)	RV (% _{Soll})	TLC (L)	TLC (% _{Soll})	RV/TLC (%)
Mittelwert	0,96	32,8	5,72	243,2	8,15	128,4	69,7
Standardabweichung	0,46	12,6	1,38	61,7	1,40	20,6	9,2
Standardfehler des MW	0,07	2,0	0,22	10,0	0,23	3,3	1,5
Median	0,82	29,3	5,56	229,3	8,08	126,0	72,7
Spannweite	2,07	58,1	5,87	278,8	6,31	86,2	42,4
Minimum	0,36	16,2	2,94	132,4	5,56	93,8	46,2
Maximum	2,43	74,3	8,81	411,2	11,87	180,0	88,6

Tabelle 4-7 Lungenfunktionsparameter, post BLVR, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten, N = 38)

	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (% _{Soll})	RV (L)	RV (% _{Soll})	TLC (L)	TLC (% _{Soll})	RV/TLC (%)
Mittelwert	0,95	33,3	5,52	233,4	8,00	124,5	68,5
Standardabweichung	0,38	11,37	1,31	52,82	1,22	16,76	8,96
Standardfehler des MW	0,06	1,85	0,21	8,57	0,20	2,72	1,45
Median	0,85	30,8	5,26	228,0	7,97	125,4	67,7
Spannweite	1,94	57,4	5,41	242,9	4,67	75,1	40,5
Minimum	0,43	15,1	2,74	123,4	5,68	89,8	44,9
Maximum	2,37	72,5	8,15	366,3	10,35	164,9	85,4

Vor der Intervention betrug die FEV₁ im Mittel 0,96 l (\pm 0,46 l; 32,8 %_{Soll}). Das RV betrug 5,72 l (\pm 1,38 l; 243,2 %_{Soll}), die TLC 8,15l (\pm 1,40 l; 128,4 %_{Soll}), das Verhältnis RV/TLC lag bei 69,7 % (\pm 9,2 %).

Im Vergleich zwischen den Baseline- und postinterventionellen Werten war kein signifikanter Unterschied in der FEV₁ feststellbar (Δ FEV₁ = -0,001 l; P = 0,988). Es zeigte sich eine Reduktion des RV von Δ RV = -192 ml (\pm 792 ml). Dieses Ergebnis war jedoch nicht signifikant (P = 0,144). Die TLC nahm im Mittel um -148 ml (\pm 757ml) ab. Dieses Ergebnis erreichte ebenfalls nicht das Signifikanzniveau (P = 0,235) (Tab. 4-8).

Tabelle 4-8 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

	Δ post BLVR- Baseline	<i>P</i>
FEV ₁ (L)	-0,001 ± 0,196	0,988
RV (L)	-0,192 ± 0,792	0,144
TLC (L)	-0,148 ± 0,757	0,235
RV/TLC (%)	-1,3 ± 6,3	0,226

Im Folgenden werden die Zusammenhänge zwischen den oben beschriebenen signifikanten Veränderungen in den radiologischen Variablen (Δ AD) und den gemessenen nicht signifikanten Veränderungen in den statischen Lungenfunktionsparametern beschrieben.

Es zeigte sich eine schwache, signifikante Korrelation zwischen Δ RV und Δ AD_{1/6 op} ($r = 0,34$; $P = 0,038$). Die weiteren Korrelationen waren ebenfalls schwach, erreichten jedoch nicht das Signifikanzniveau (Tab. 4-9).

Tabelle 4-9 Korrelationen zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I und der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)

Korrelationen		<i>r</i>	<i>P</i>
Δ RV	Δ AD _{1/4 op}	0,19	0,262
Δ TLC	Δ AD _{1/4 op}	0,05	0,772
Δ RV	Δ AD _{1/6 op}	0,34	0,038
Δ TLC	Δ AD _{1/6 op}	0,23	0,160

4.2.4 Fragestellung 3 (EBV)

Im Gesamtkollektiv der EBV-Patienten sind signifikante Verkürzungen der Strecken AD_{1/4 op} und AD_{1/6 op} gemessen worden. Dieses Kollektiv beinhaltet allerdings sowohl die am Oberlappen als auch die am Unterlappen therapierten Patienten. Um den Einfluss des Interventionsortes auf die Variable AD explorativ weiter zu untersuchen, wurden im Folgenden zwei Subgruppen analysiert. Die eine Subgruppe besteht aus Patienten, denen EBV ausschließlich in einen Oberlappen, die andere aus Patienten, denen EBV ausschließlich in einen Unterlappen implantiert wurden.

Unterkollektiv der ausschließlich an einem Oberlappen (rechts oder links) mit EBV therapierten Patienten (N = 28)

Im Kollektiv der ausschließlich am Oberlappen therapierten Patienten erreichten die gemessenen Veränderungen der Parameter $\Delta AD_{1/4\text{ op}} = -2,6\text{ mm} (\pm 9,4\text{ mm})$ und $\Delta AD_{1/6\text{ op}} = -3,5\text{ mm} (\pm 9,5\text{ mm})$ auf der therapierten Seite nicht das Signifikanzniveau ($P = 0,155$; bzw. $P = 0,062$). Auf der kontralateralen, nicht therapierten Seite wurden im Vergleich geringere Veränderungen in der Strecke AD gemessen, die ebenfalls nicht das Signifikanzniveau erreichten (Tab. 4-10).

Tabelle 4-10 Variablen nach Messmethode I, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der an einem Oberlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 28)

	Baseline	3-6 Monate post BLVR	$\Delta_{\text{post BLVR - Baseline}}$	<i>P</i>
$AD_{1/4\text{ op}}$ (mm)	265,0 ± 26,5	262,4 ± 28,3	-2,6 ± 9,4	0,155
$AD_{1/6\text{ op}}$ (mm)	270,7 ± 24,3	267,2 ± 26,8	-3,5 ± 9,5	0,062
$AD_{1/4\text{ non-op}}$ (mm)	268,8 ± 27,3	268,8 ± 26,6	0,00 ± 11,4	1,000
$AD_{1/6\text{ non-op}}$ (mm)	271,9 ± 24,9	272,2 ± 27,5	0,3 ± 11,0	0,887

Unterkollektiv der ausschließlich an einem Unterlappen (rechts oder links) mit EBV therapierten Patienten (N = 10)

In diesem Unterkollektiv zeigte sich eine postinterventionelle Verkürzung der Strecke $AD_{1/4\text{ op}}$ um $\Delta AD_{1/4\text{ op}} = -11,2\text{ mm} (\pm 12,9\text{ mm}; P = 0,013)$. Die Strecke $AD_{1/6\text{ op}}$ verkürzte sich ebenfalls um $\Delta AD_{1/6\text{ op}} = -8,6 (\pm 12,6\text{ mm}; P = 0,037)$ (Tab. 4-11). Diese beiden Ergebnisse wurden von auffällig kleinen *P*-Werten gestützt. Die auf der kontralateralen, nicht therapierten Seite gemessenen Streckenverkürzungen von $\Delta AD_{1/4\text{ non-op}} = -6,0\text{ mm} (\pm 12,4\text{ mm}; P = 0,169)$ und $\Delta AD_{1/6\text{ non-op}} = -6,5\text{ mm} (\pm 13,7\text{ mm}; P = 0,285)$ lagen deutlich über dem Signifikanzniveau.

Tabelle 4-11 Variablen nach Messmethode I, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der an einem Unterlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 10).

	Baseline	3-6 Monate post BLVR	$\Delta_{\text{post BLVR - Baseline}}$	<i>P</i>
$AD_{1/4\text{ op}}$ (mm)	278,5 ± 14,9	267,2 ± 19,8	-11,2 ± 12,9	0,013
$AD_{1/6\text{ op}}$ (mm)	280,2 ± 15,5	271,6 ± 21,8	-8,6 ± 12,6	0,037
$AD_{1/4\text{ non-op}}$ (mm)	272,3 ± 13,0	266,3 ± 16,1	-6,0 ± 12,4	0,169
$AD_{1/6\text{ non-op}}$ (mm)	275,7 ± 13,7	269,3 ± 17,2	-6,5 ± 13,7	0,285

Die oben beschriebenen, im Vergleich Baseline – post BLVR errechneten Differenzen der Variablen $\Delta AD_{1/4\text{ op}}$ und $\Delta AD_{1/6\text{ op}}$ sind in Abbildung 4-8 nach dem jeweiligen Interventionsort gruppiert dargestellt. Es zeigt sich, dass sich die Strecken $AD_{1/4\text{ op}}$ und $AD_{1/6\text{ op}}$ bei im

Unterlappen therapierten Patienten im Mittel stärker verringert haben als bei im Oberlappen therapierten Patienten. Die Verkürzung dieser beiden Strecken ist bei im Unterlappen therapierten Patienten auch im Vergleich gegenüber dem Gesamtkollektiv stärker ausgeprägt.

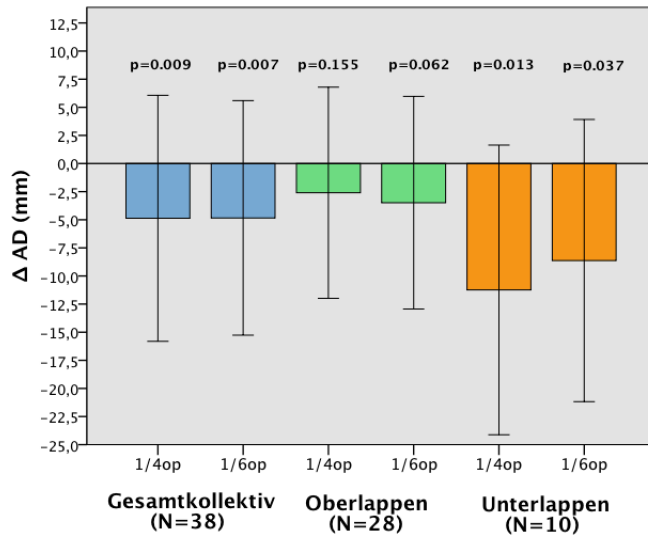


Abbildung 4-8 Darstellung der Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4\ op}$ und $AD_{1/6\ op}$, gruppiert nach Interventionsort. Blau: Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten ($N = 38$), grün: Unterkollektiv aller an einem Oberlappen therapierten Patienten ($N = 28$), orange: Unterkollektiv aller an einem Unterlappen therapierten Patienten ($N = 10$); Mittelwert \pm SD

In Abbildung 4-9 sind die Variablen $\Delta AD_{1/4\ non-op}$ und $\Delta AD_{1/6\ non-op}$ nach dem jeweiligen Interventionsort gruppiert dargestellt. Hier zeigt sich, dass sich am stärksten bei im Unterlappen therapierten Patienten die Strecken $AD_{1/4\ non-op}$ und $AD_{1/6\ non-op}$ verringert haben. Bei im Oberlappen therapierten Patienten fand keine Verkürzung der Strecken statt. Auch im Vergleich zum Gesamtkollektiv ist die Verkürzung dieser beiden Strecken bei im Unterlappen therapierten Patienten stärker ausgeprägt.

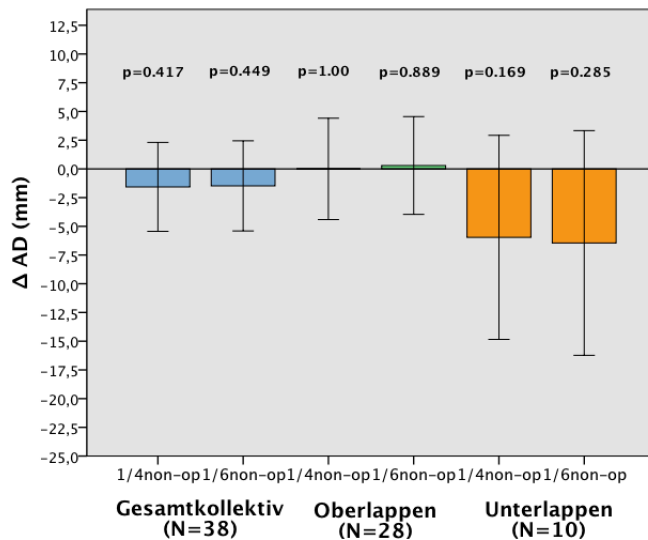


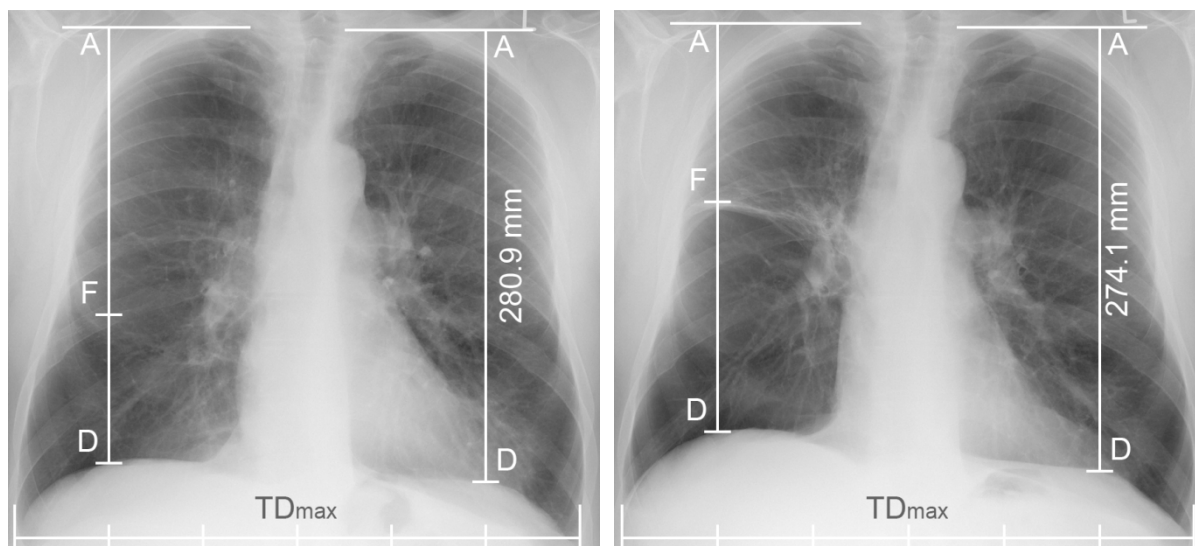
Abbildung 4-9 Darstellung der Differenzen (Baseline - post BLVR) der Strecken $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ und $AD_{1/6 \text{ non-op}}$, gruppiert nach Interventionsort. Blau: Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten ($N = 38$), grün: Unterkollektiv aller an einem Oberlappen therapierten Patienten ($N = 28$), orange: Unterkollektiv aller an einem Unterlappen therapierten Patienten ($N = 10$); Mittelwert \pm SD

4.2.5 Fragestellung 4 (EBV)

Im Folgenden wird die Frage behandelt, ob die BLVR mittels EBV zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Volumenreduktion des therapierten Lappens führt.

Unterkollektiv der ausschließlich am rechten Oberlappen mit EBV therapierten Patienten (N = 23)

Mit Hilfe des Algorithmus II wurde untersucht, ob die Position der Fissura minor als Marker für die Auswirkungen der BLVR mittels EBV auf das Volumen des rechten Oberlappen benutzt werden kann. Bei allen am rechten Oberlappen therapierten Patienten ($N = 23$) wurden zur Beschreibung der Position der Fissura minor die Strecken Apex pulmonis – Fissura minor (AF) und Fissura minor – Diaphragma (FD) an zwei Zeitpunkten (Baseline und post BLVR) gemessen. Die schematische Darstellung der Messungen findet sich in Abbildung 4-10.



a)

b)

Abbildung 4-10 Schematische Darstellung der Messmethode II anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, **a)** Baseline, **b)** post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung der Fissura minor nach kranial post BLVR. Die folgenden Strecken wurden auf der therapierten Seite gemessen: $AF_{Baseline} = 178,3 \text{ mm}$, $AF_{post BLVR} = 110,1 \text{ mm}$; $FD_{Baseline} = 92,1 \text{ mm}$ $FD_{post BLVR} = 137,4 \text{ mm}$; $AD_{1/6 op Baseline} = 269,3 \text{ mm}$ $AD_{1/6 op post BLVR} = 252,0 \text{ mm}$

Vor der Intervention betrug die Strecke AF im Mittel 163,5 mm ($\pm 27,4$ mm), post BLVR waren es 132,1 mm ($\pm 45,7$ mm). Die durchschnittliche Differenz (Baseline – post BLVR) der Strecke AF betrug $\Delta AF = -31,4 \text{ mm}$ ($\pm 40,4$ mm; $P = 0,001$) (Tabelle 4-12). Die Strecke FD betrug vor der Intervention 105,3 mm ($\pm 27,0$ mm) und nach der Intervention 134,8 mm ($\pm 42,5$ mm). Im Vergleich Baseline – post BLVR verlängerte sich FD um $\Delta FD = 29,4 \text{ mm}$ ($\pm 37,5$ mm; $P = 0,001$) (Tab. 4-12).

Tabelle 4-12 Variablen nach Messmethode II, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der am rechten Oberlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 23)

	Baseline	3-6 Monate post BLVR	$\Delta_{post BLVR Baseline}$	P
AF (mm)	163,5 \pm 27,4	132,1 \pm 45,7	-31,4 \pm 40,4	0,001
FD (mm)	105,3 \pm 27,0	134,8 \pm 42,5	29,4 \pm 37,5	0,001

Da die Position der Fissura minor durch zwei verschiedene Strecken (AF und FD) quantifiziert wurde, wurde eine Korrelationsanalyse zwischen ΔAF und ΔFD durchgeführt. Es zeigte sich zwischen ΔAF und ΔFD eine hohe und signifikante negative Korrelation ($r = -0,91$; $P = 10^{-6}$),

welche robust und immer noch signifikant ($P = 10^{-6}$) war nachdem Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) entfernt wurden (Abb 4-11).

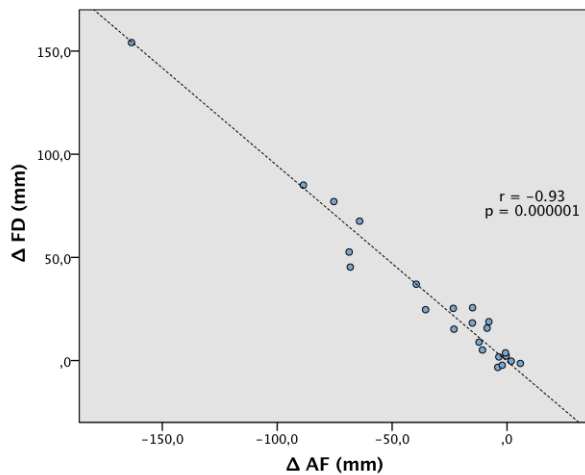


Abbildung 4-11 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken FD und der Strecke AF ($N = 23$)

Um den Zusammenhang zwischen prä- und postoperativen Unterschieden im Lungenfunktionsparameter RV und in den Markern für die Position der Fissura minor zu untersuchen, wurden folgende univariate Regressionen gerechnet: ΔRV erwies sich als prädiktiv (Regressionskoeffizient $B = 23,144$; $P = 0,025$) für ΔAF und konnte $R^2 = 21,7$ % der Varianz erklären. ΔRV erwies sich ebenfalls als prädiktiv (Regressionskoeffizient $B = -22,490$; $P = 0,019$) für ΔFD und konnte $R^2 = 23,7$ % der Varianz erklären.

4.2.6 Fragestellung 5 (EBV)

Im Folgenden wird die Frage behandelt, wie sich die anhand der Position der Fissura minor gemessenen Auswirkungen der BLVR auf den Oberlappen (ΔAF und ΔFD) zu den gemessenen Veränderungen der Positionsmarker für die Diaphragmaposition (ΔAD) verhalten.

In der univariaten linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass ΔAF ein signifikanter Prädiktor ($\beta = 0,458$; $P = 0,028$) für $\Delta AD_{1/6\text{ op}}$ war ($R^2 = 21,0$ %). Das Signifikanzniveau wurde allerdings für ΔAF ($\beta = 0,354$; $P = 0,098$) als Prädiktor für $\Delta AD_{1/4\text{ op}}$ nicht erreicht ($R^2 = 12,5$ %).

Im Folgenden werden die Strecken FD und $AD_{1/6\text{ op}}$ auf Zusammenhänge hin untersucht. Da FD eine Teilstrecke von $AD_{1/6\text{ op}}$ ist, wurde das Verhältnis von FD zu $AD_{1/6\text{ op}}$ berechnet. Vor der Intervention betrug $FD/AD_{1/6\text{ op}} = 39,1$ % ($\pm 9,3$ %). Nach der Intervention betrug $FD/AD_{1/6\text{ op}} =$

50,6 % ($\pm 16,4$ %). Der Unterschied des Verhältnisses FD zu $AD_{1/6\text{ op}}$ zwischen den beiden Zeitpunkten war signifikant und betrug $\Delta FD/AD_{1/6\text{ op}}$ (Baseline – post BLVR) = 11,5 % ($\pm 14,9$ % ; $P = 0,001$).

4.3 Gesamtkollektiv aller BTVA-Patienten (N = 10)

10 Patienten erhielten eine bronchoskopische Dampfablation des rechten oder linken Oberlappens. Die Lingula wurde nicht therapiert. Es wurden keine Komplikationen während oder unmittelbar nach der Intervention beobachtet.

4.3.1 Fragestellung 1a (BTVA)

Um die Auswirkungen der einseitigen BLVR mittels BTVA auf die Diaphragmaposition im posterior-anterioren Röntgenthorax zu untersuchen, wurde bei allen Patienten die Strecke zwischen Apex pulmonis und Diaphragma gemäß des Algorithmus I zu zwei Zeitpunkten (Baseline und post BLVR) gemessen. Die schematische Darstellung der Messungen findet sich in Abbildung 4-12. Die deskriptive Darstellung der Daten der Messungen zur Fragestellung befindet sich in der Tabelle 4-13.

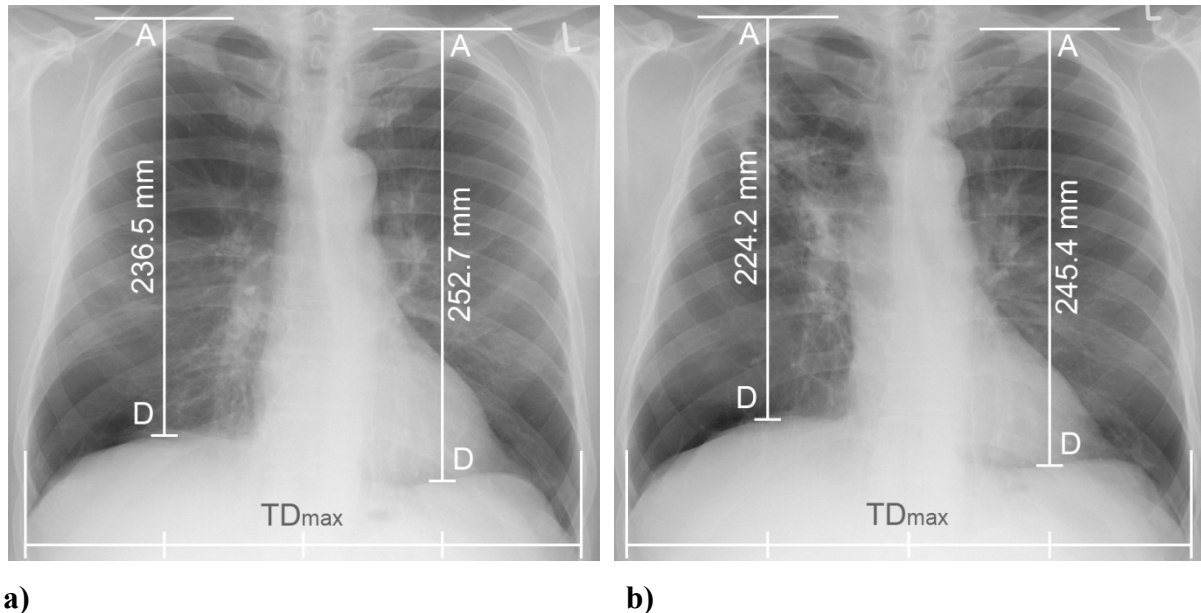


Abbildung 4-12 Schematische Darstellung der Messmethode I anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung des Diaphragmas nach kranial post BLVR.

Tabelle 4-13 Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)

	AD _{1/4 op} (mm)		AD _{1/6 op} (mm)	
	Baseline	post BLVR	Baseline	post BLVR
Mittelwert	265,8	257,5	265,3	258,0
Standardabweichung	16,0	16,1	13,6	14,8
Standardfehler des MW	5,1	5,1	4,3	4,7
Median	266,4	260,5	265,2	259,2
Spannweite	52,2	56,9	44,1	45,3
Minimum	236,5	224,2	239,2	233,8
Maximum	288,7	281,1	283,3	279,1

Im Vergleich zwischen den Baseline- und postinterventionellen Werten zeigte sich auf der therapierten Seite eine signifikante Verkürzung der Strecken AD_{1/4 op} und AD_{1/6 op} von im Mittel $\Delta AD_{1/4 op} = -8,4 \text{ mm}$ ($\pm 4,1 \text{ mm}$; $P = 0,005$) bzw. $\Delta AD_{1/6 op} = -7,3 \text{ mm}$ ($\pm 7,2 \text{ mm}$; $P = 0,022$) (Tab. 4-14).

Tabelle 4-14 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)

	$\Delta_{\text{post BLVR} - \text{Baseline}}$	<i>P</i>
AD _{1/4 op} (mm)	-8,4 \pm 4,1	0,005
AD _{1/6 op} (mm)	-7,3 \pm 7,2	0,022

Um die Beziehung der zwei auf der therapierten Seite gemessenen Streckenveränderungen zueinander zu beschreiben und auf Validität zu prüfen, wurde folgende Korrelation berechnet: Es zeigte sich zwischen $\Delta AD_{1/6 op}$ und $\Delta AD_{1/4 op}$ eine mittelhohe positive Korrelation ($r = 0,59$; $P = 0,073$) (Abb. 4-13). Es befanden sich keine Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) in den Variablen dieser Korrelation.

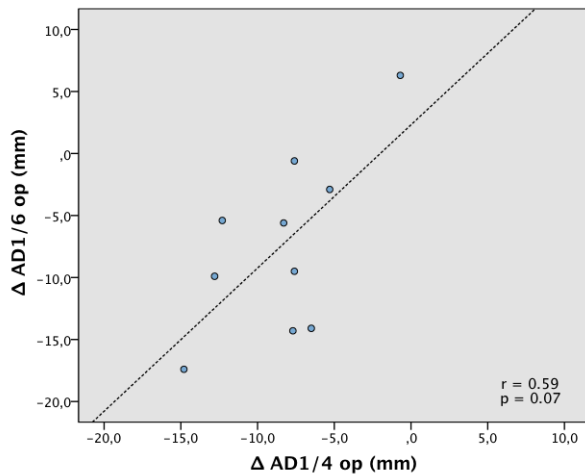


Abbildung 4-13 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4\ op}$ und $AD_{1/6\ op}$ ($N = 10$)

4.3.2 Fragestellung 1b (BTVA)

Die deskriptive Darstellung der Messdaten zur Fragestellung befinden sich in der Tabelle 4-15.

Tabelle 4-15 Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten ($N = 10$)

	AD _{1/4 non-op} (mm)		AD _{1/6 non-op} (mm)	
	Baseline	post BLVR	Baseline	post BLVR
Mittelwert	269,8	264,8	270,4	265,4
Standardabweichung	16,6	17,8	16,6	18,6
Standardfehler des MW	5,2	5,6	5,3	5,9
Median	269,5	264,8	269,8	262,4
Spannweite	47,6	55,7	48,6	59,0
Minimum	251,4	238,5	249,1	238,7
Maximum	299,0	294,2	297,7	297,7

Im Test auf Unterschiedshypothesen erreichten die auf der nicht therapierten Seite gemessenen Streckendifferenzen $\Delta AD_{1/4\ non-op} = -4,9\ mm$ ($\pm 7,2\ mm$; $P = 0,074$) und $\Delta AD_{1/6\ non-op} = -5,0\ mm$ ($\pm 7,0\ mm$; $P = 0,051$) knapp nicht das Signifikanzniveau (Tab. 4-16).

Tabelle 4-16 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der nicht therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)

	$\Delta_{\text{post BLVR - Baseline}}$	<i>P</i>
$AD_{1/4 \text{ non-op}}$ (mm)	$-4,9 \pm 7,2$	0,074
$AD_{1/6 \text{ non-op}}$ (mm)	$-5,0 \pm 7,0$	0,051

Zwischen $\Delta AD_{1/6 \text{ non-op}}$ und $\Delta AD_{1/4 \text{ non-op}}$ bestand eine eine sehr hohe und signifikante positive Korrelation ($r = 0,94$; $P = 0,00006$) (Abb. 4-14). Es befanden sich keine Ausreißer (Variable $\pm 2SD$ über MW) in den Variablen dieser Korrelation.

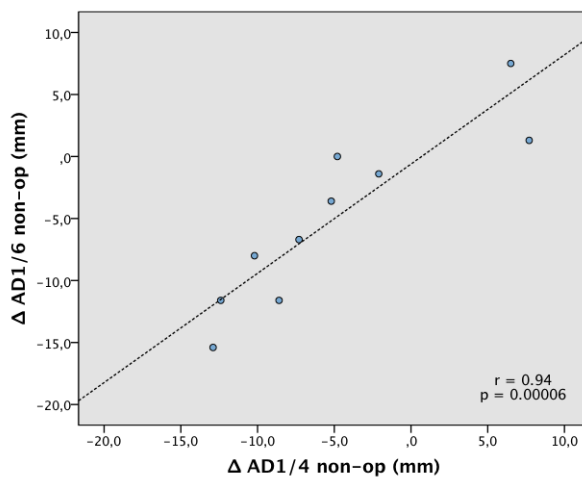


Abbildung 4-14 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ und $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ (N = 10)

Der Zusammenhang zwischen den beobachteten Streckenveränderungen auf der therapierten und nicht therapierten Seite wird mittels der folgenden Korrelationsdiagramme dargestellt (Abb. 4-15 und 4-16): Zwischen den betrachteten Variablen zeigt sich hierin kein signifikanter linearer Zusammenhang, jedoch lässt sich ein Zusammenhang anhand des Vorzeichens der Veränderungen erkennen: Bei 7 bzw. 8 von 10 mit BTVA therapierten Patienten verhalten sich beide Variablen (ΔAD_{op} und $\Delta AD_{\text{non-op}}$) gleichsinnig im Sinne einer Verkürzung der Strecken AD_{op} und $AD_{\text{non-op}}$.

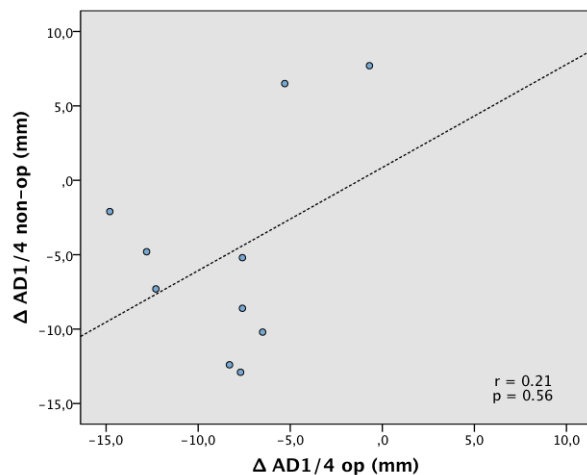


Abbildung 4-15 Korrelationsdiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4\ op}$ und $AD_{1/4\ non-op}$ ($N = 10$)

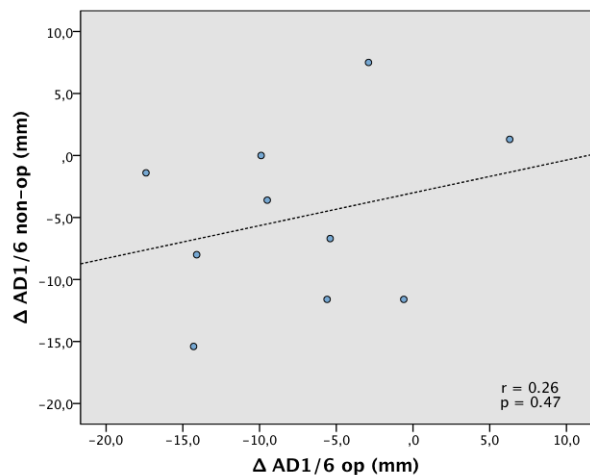


Abbildung 4-16 Korrelationsdiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/6\ op}$ und $AD_{1/6\ non-op}$ ($N = 10$)

4.3.3 Fragestellung 2 (BTVA)

Die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen vor der Intervention befinden sich in der Tabelle 4-17; die Ergebnisse post BLVR sind in der Tabelle 4-18 dargestellt.

Tabelle 4-17 Lungenfunktionsparameter, Baseline, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten ($N=10$)

	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (% _{Soll})	RV (L)	RV (% _{Soll})	TLC (L)	TLC (% _{Soll})	RV/TLC (%)
Mittelwert	0,95	31,5	5,49	247,7	8,18	131,3	67,0
Standardabweichung	0,24	7,2	0,99	50,6	0,81	18,3	8,9
Standardfehler des MW	0,08	2,3	0,31	16,0	0,26	5,8	2,8
Median	1,00	28,7	5,31	254,7	8,11	129,5	70,1
Spannweite	0,67	19,5	2,94	155,2	2,60	48,8	25,4
Minimum	0,60	21,2	4,16	164,3	7,11	109,2	54,5
Maximum	1,27	40,7	7,10	319,5	9,71	158,0	79,9

Tabelle 4-18 Lungenfunktionsparameter, post BLVR, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten ($N=10$)

	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (% _{Soll})	RV (L)	RV (% _{Soll})	TLC (L)	TLC (% _{Soll})	RV/TLC (%)
Mittelwert	1,13	37,4	4,85	219,0	7,67	123,1	62,8
Standardabweichung	0,27	7,6	1,17	57,7	0,78	16,8	11,3
Standardfehler des MW	0,09	2,4	0,37	18,2	0,25	5,3	3,6
Median	1,12	37,4	4,81	224,6	7,84	117,8	61,0
Spannweite	0,88	28,5	3,55	174,2	2,61	49,3	36,3
Minimum	0,63	22,2	3,13	123,6	6,15	103,8	43,3
Maximum	1,51	50,7	6,68	297,8	8,76	153,1	79,6

Im Vergleich zwischen den Baseline- und postinterventionellen Werten zeigte sich eine Zunahme der FEV₁ um Δ FEV₁ = 179 ml (\pm 231 ml). Dieses Ergebnis war nicht signifikant (P = 0,059). Es zeigte sich eine signifikante Reduktion des RV von Δ RV = -640 ml (\pm 583 ml; P = 0,013). Die TLC nahm im Mittel um Δ TLC = -511 ml (\pm 275 ml; P = 0,005) signifikant ab (Tab. 4-19).

Tabelle 4-19 Differenzen (Baseline – post BLVR) der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)

	Δ post BLVR - Baseline	P
FEV ₁ (L)	0,179 \pm 0,231	0,059
RV (L)	-0,640 \pm 0,583	0,013
TLC (L)	-0,511 \pm 0,275	0,005
RV/TLC (%)	-4,2 \pm 7,6	0,241

Zwischen den oben beschriebenen postinterventionellen Veränderungen in den radiologischen Variablen (Δ AD) und den Lungenfunktionsvariablen bestand kein signifikanter linearer Zusammenhang (Tab. 4-20 und Abb. 4-17 bis 4-20).

Tabelle 4-20 Korrelationen zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I und der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)

Korrelationen		r	P
Δ RV	Δ AD _{1/4 op}	-0,35	0,318
Δ TLC	Δ AD _{1/4 op}	-0,59	0,074
Δ RV	Δ AD _{1/6 op}	-0,13	0,726
Δ TLC	Δ AD _{1/6 op}	-0,36	0,920

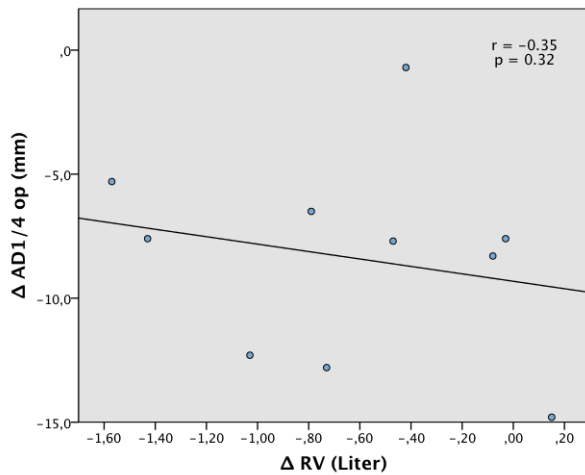


Abbildung 4-17 Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) des RV und der Strecke $AD_{1/4\text{ op}}$ ($N = 10$)

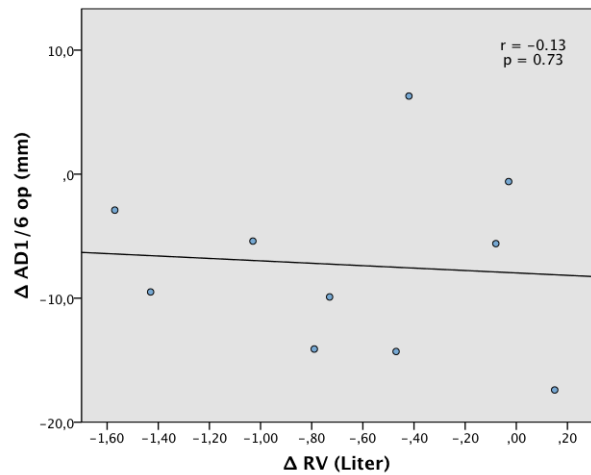


Abbildung 4-18 Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) des RV und der Strecke $AD_{1/6\text{ op}}$ ($N = 10$)

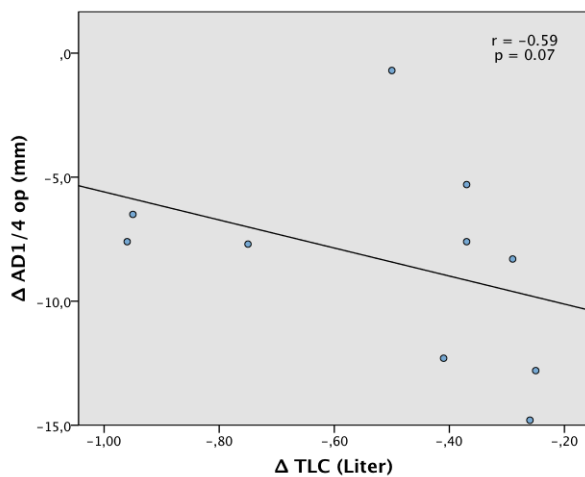


Abbildung 4-19 Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der TLC und der Strecke $AD_{1/4\text{ op}}$ ($N = 10$)

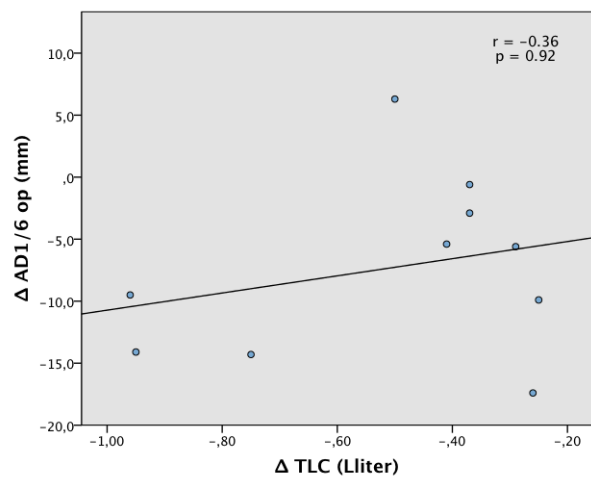


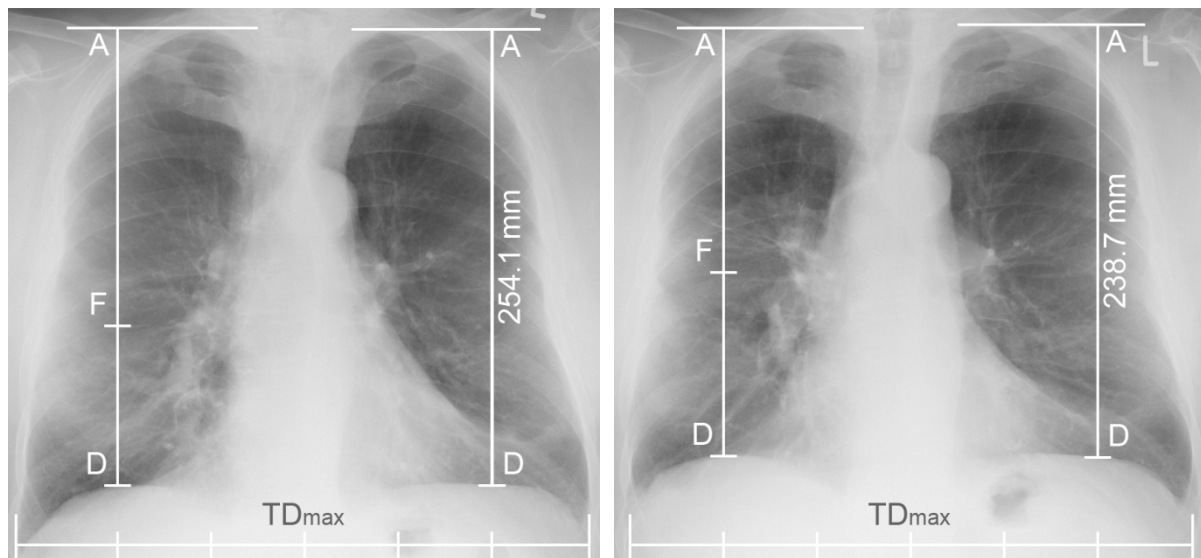
Abbildung 4-20 Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der TLC und der Strecke $AD_{1/6\text{ op}}$ ($N = 10$)

4.3.4 Fragestellung 3 (BTVA)

Die Fragestellung nach dem Einfluss der Wahl des Interventionsortes (Ober- oder Unterlappen) der BLVR mittels BTVA auf die Diaphragmaposition wird nicht bearbeitet, da die BTVA nur im Oberlappen durchgeführt wurde.

4.3.5 Fragestellung 4 (BTVA)

Im Folgenden wird die Frage behandelt, ob BLVR mittels BTVA zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Volumenreduktion des therapierten Lappens führt. Die schematische Darstellung der Messungen findet sich in Abbildung 4-21.



a)

b)

Abbildung 4-21 Schematische Darstellung der Messmethode II anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung der Fissura minor nach kranial post BLVR. Die folgenden Strecken wurden auf der therapierten Seite gemessen: $AF_{\text{Baseline}} = 165,0 \text{ mm}$, $AF_{\text{post BLVR}} = 137,0 \text{ mm}$; $FD_{\text{Baseline}} = 87,5 \text{ mm}$ $FD_{\text{post BLVR}} = 101,0 \text{ mm}$; $AD_{1/6 \text{ op Baseline}} = 253,3 \text{ mm}$ $AD_{1/6 \text{ op post BLVR}} = 239,0 \text{ mm}$.

Unterkollektiv der ausschließlich am rechten Oberlappen mittels BTVA therapierten Patienten (N = 7)

Es wurde unter Verwendung der Messmethode II untersucht, ob die Position der Fissura minor als Marker für die Auswirkungen der BLVR mittels BTVA auf das Volumen des rechten Oberlappens benutzt werden kann. Bei allen am rechten Oberlappen therapierten Patienten (N = 7) wurden zur Beschreibung der Position der Fissura minor die Strecken Apex pulmonis – Fissura minor (AF) und Fissura minor – Diaphragma (FD) zu zwei Zeitpunkten (Baseline und post BLVR) gemessen.

Vor der Intervention betrug die Strecke $AF = 162,3 \text{ mm}$ ($\pm 20,3 \text{ mm}$) im Mittel, post BLVR waren es $AF = 123,8 \text{ mm}$ ($\pm 29,7 \text{ mm}$). Die durchschnittliche Differenz (Baseline – post BLVR)

der Strecke AF betrug $\Delta AF = -38,5 \text{ mm}$ ($\pm 29,7 \text{ mm}$; $P = 0,018$) (Tab. 4-21). Vor der Intervention betrug $FD = 96,0 \text{ mm}$ ($\pm 25,1 \text{ mm}$) im Mittel und nach der Intervention $FD = 132,4 \text{ mm}$ ($\pm 50,9 \text{ mm}$). Im Vergleich Baseline – post BLVR verlängerte sich FD um im Mittel $\Delta FD = 36,4 \text{ mm}$ ($\pm 38,2 \text{ mm}$; $P = 0,018$) (Tab. 4-21).

Tabelle 4-21 Variablen nach Messmethode II, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten ($N = 7$)

	Baseline	3-6 Monate post BLVR	$\Delta_{\text{post BLVR - Baseline}}$	P
AF (mm)	$162,3 \pm 20,3$	$123,8 \pm 44,2$	$-38,5 \pm 29,7$	0,018
FD (mm)	$96,0 \pm 25,1$	$132,4 \pm 50,9$	$36,4 \pm 38,2$	0,018

Die deskriptive Darstellung des Zusammenhangs zwischen den Parametern ΔAF und ΔFD findet sich in Abbildung 4-22.

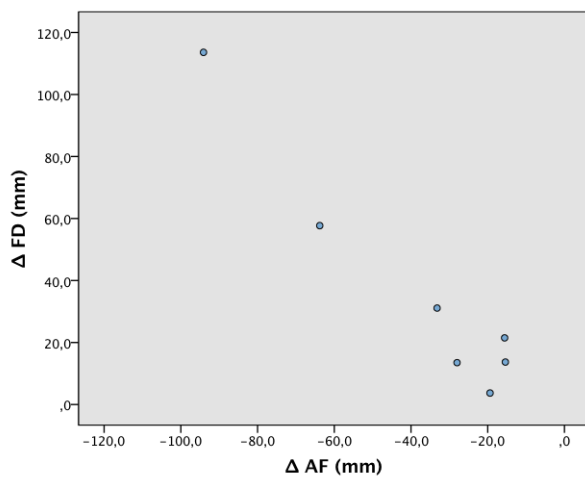


Abbildung 4-22 Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken FD und AF ($N = 7$)

Die deskriptive Darstellung der Variablen nach Messmethode II und des Lungenfunktionsparameters RV dieses Unterkollektivs erfolgt graphisch mittels Liniendiagrammen (Abb. 4-23 bis 4-25). Es zeigte sich, dass sich bei allen Patienten dieses Unterkollektivs die Strecke AF verkürzte, die Strecke FD verlängerte und das RV post BTVA abnahm. Aufgrund der geringen Patientenzahl wurden in diesem Unterkollektiv keine weiteren Tests auf Unterschiedshypothesen oder Korrelationen berechnet.

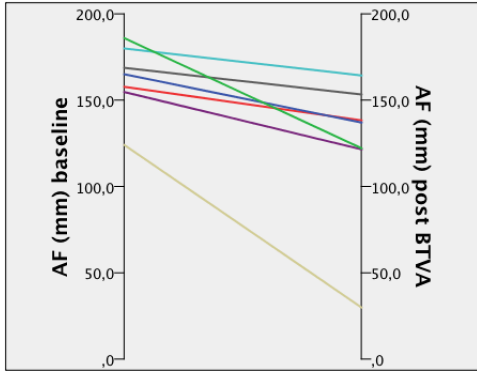


Abbildung 4-23 Werte der Strecke AF der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten ($N = 7$) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)

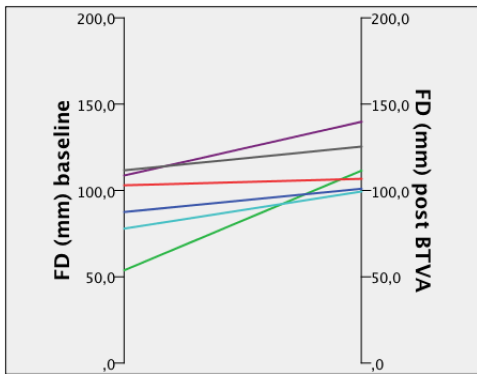


Abbildung 4-24 Werte der Strecke FD der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten ($N = 7$) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)

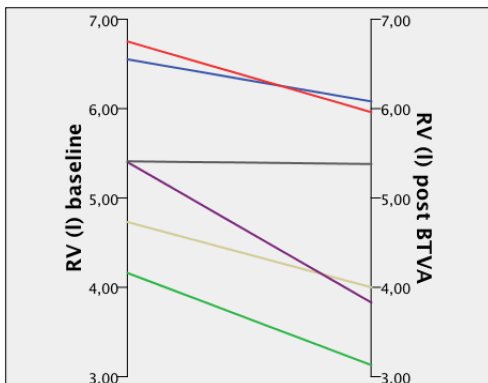


Abbildung 4-25 Werte des Lungenfunktionsparameters RV der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten ($N = 7$) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)

4.3.6 Fragestellung 5 (BTVA)

An dieser Stelle wird die Frage behandelt, wie sich die anhand der Position der Fissura minor gemessenen Auswirkungen der BLVR auf den Oberlappen zu den gemessenen Veränderungen der Positionsmarker für die Diaphragmaposition verhalten. Hierzu wurde die postinterventionelle Veränderung der Strecke FD mit der entsprechenden Veränderung der Strecke $AD_{1/6\text{ op}}$ auf Zusammenhänge untersucht. Da FD eine Teilstrecke von $AD_{1/6\text{ op}}$ ist, wurde das Verhältnis von FD zu $AD_{1/6\text{ op}}$ berechnet. Vor der Intervention betrug $FD/AD_{1/6\text{ op}} = 36,3\% (\pm 7,8\%)$. Nach der Intervention betrug $FD/AD_{1/6\text{ op}} = 51,3\% (\pm 17,3\%)$. Der Unterschied des Verhältnisses FD zu $AD_{1/6\text{ op}}$ zwischen den beiden Zeitpunkten war signifikant und betrug $\Delta FD/AD_{1/6\text{ op}} = 15,0\% (\pm 14,4\%; P = 0,018)$.

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde die Hypothese aufgestellt, dass die BLVR mit EBV bzw. BTVA zur Veränderung der Diaphragmaposition nach kranial im Röntgenbild des Thorax führt. Diese Hypothese konnte bestätigt werden. Es wurde zudem eine kraniale Positionsveränderung der Fissura minor in Folge der Therapie des rechten Oberlappens ermittelt. Weiterhin wurde dargestellt, dass diese gemessenen Effekte der BLVR im Kollektiv der mit BTVA therapierten Patienten ausgeprägter waren als im EBV-Kollektiv. Diese Hauptaussagen der Studie basieren auf den Ergebnissen der den beiden Hauptfragestellungen zugeordneten Analysen und nicht auf den in den Nebenfragestellungen erarbeiteten Zusammenhängen.

Im Folgenden werden die mittels der radiologischen Methoden gemessenen Ergebnisse und die Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchungen gegliedert nach der jeweiligen Fragestellung bewertet und diskutiert. Die verwendeten Messmethoden werden mit den in der Literatur beschriebenen Methoden zur bildlichen Darstellung verglichen und die Vor- und Nachteile herausgearbeitet.

5.1 Fragestellungen

5.1.1 Beurteilung der Auswirkungen der BLVR auf die ipsilaterale Diaphragmaposition (Fragestellung 1a)

Im Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten wurde auf der therapierten Seite sowohl für die Strecke $AD_{1/4\text{ op}}$, als auch für $AD_{1/6\text{ op}}$ postinterventionell im Mittel eine signifikante Verkürzung von -4,9 mm bzw. -4,8 mm berechnet. In den beiden Streudiagrammen, die die Korrelationen zwischen der therapierten Seite und der nicht therapierten Seite darstellen (Abb. 4-6 und 4-7), zeigt sich zudem, dass es bei ca. 2/3 der EBV-Patienten auf der therapierten Seite zu einer kranialen Positionsveränderung des Diaphragmas kam.

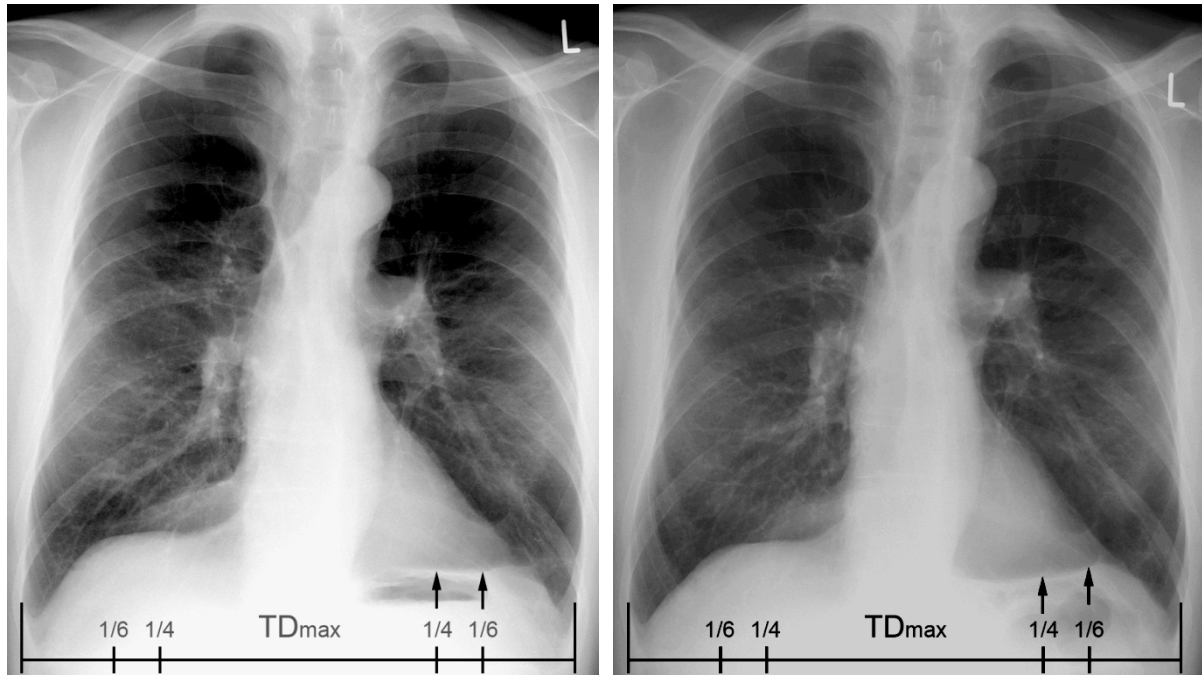
Im Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten sind Verkürzungen von $\Delta AD_{1/4\text{ op}} = -8,4\text{ mm}$ und $\Delta AD_{1/6\text{ op}} = -7,3\text{ mm}$ berechnet worden. Mittels der Methode I konnte daher gezeigt werden, dass die einseitige BLVR zu einer im Röntgenthorax bei maximaler Inspiration nachweisbaren Verschiebung der ipsilateralen Diaphragmaposition nach kranial führt.

Lange (2005) gibt die Atemexkursion mit einem Normalwert von 5 bis 10 cm und einem pathologischen Wert beim Lungenemphysem $< 3\text{ cm}$ an ^[104]. Bei Schinz (1988) beträgt die Exkursion an den Zwerchfellkuppeln bei forcierter Atmung bis zu 8 cm ^[105]. Im Vergleich hierzu ist die Diaphragmaamplitude bei Patienten mit COPD stark eingeschränkt: Sie beträgt ca. 20 mm

bis 40 mm. Bei gesunden Vergleichspersonen beträgt sie dagegen ca. 40 mm bis 100 mm (Tab. 2-2). Der Umfang der im EBV-Kollektiv beschriebenen kranialen Verschiebung der Diaphragmaposition von ca. 5 mm könnte daher einer Zunahme der Diaphragmaamplitude von ca. 10 % bis 20 % auf der therapierten Seite entsprechen. Im Kollektiv der BTVA-Patienten dürfte die größere kraniale Verschiebung der Diaphragmaposition zu einer noch deutlicher ausgeprägten postinterventionellen Zunahme der Diaphragmaamplitude führen.

In der Literatur wurden als Folge der LVRS eine Längenzunahme des Diaphragmas ^[106,107] und eine Erhöhung der Diaphragmakuppel ^[107] auf Thorax-Röntgenbildern beschrieben. Eine Erhöhung der Kontraktilität des Diaphragmas ^[78,108] wurde ebenso wie eine Vergrößerung der Ventilation ("*maximal voluntary ventilation during 12 seconds*") ^[80] als Folge der LVRS beschrieben. Wie oben dargelegt basiert die BLVR auf den gleichen lungenmechanischen Prinzipien wie die LVRS. Daher sollte die in der vorliegenden Arbeit beschriebene kraniale Repositionierung des Diaphragmas ebenfalls zu funktionalen Verbesserungen führen.

In der weiteren Analyse fiel auf, dass im BTVA-Kollektiv $AD_{1/4\text{ op}}$ und $AD_{1/6\text{ op}}$ zwar hoch ($r = 0,59$; $P = 0,07$) korrelierten, diese Korrelation im EBV-Kollektiv allerdings deutlich höher und hoch signifikant war ($r = 0,81$; $P = 10^{-6}$). Der schwächere Zusammenhang im BTVA-Kollektiv könnte auf eine diskrete postinterventionelle Deformierung der Diaphragmakontur zurückzuführen sein, die in einem Teil der nach BTVA angefertigten Thorax-Röntgenbildern auffiel (Abb. 5-1).



a)

b)

Abbildung 5-1 Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines am linken Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Die kraniale Positionsveränderung der Diaphragmakontur auf den beiden dargestellten Breiten ($1/4$ bzw. $1/6$ von TD_{max}) ist unterschiedlich stark ausgeprägt (schwarze Pfeile).

Im Gegensatz zur Therapie mit EBV wird durch die BTVA der therapierte Lappen thermisch traumatisiert. Es kommt zu Narbenbildung, die räumlich innerhalb des Ziellappens unkontrolliert verläuft. Als Folge dieser Prozesse im Ziellappen könnten resultierende, örtlich unterschiedliche Retraktionskräfte Einfluss auf die ipsilaterale Diaphragmaform nehmen. In der Literatur wurde mit dem Juxtaphrenic peak eine solche Veränderung der oberen Zwerchfellkontur in Folge von lobärem Volumenverlust beschrieben ^[109]. Als die Retraktionskräfte übertragende anatomische Strukturen wurden die inferiore akzessorische Fissur ^[110,111], eine weitere akzessorische Fissur ^[111] oder auch ein mediales Septum ^[111] beschrieben. Um den Einfluss dieser potentiellen Veränderungen der Diaphragmakontur auf die Auswertung der Messungen zu reduzieren, wurde jedes Hemidiaphragma doppelt gemessen ($1/4$ und $1/6$ von TD_{max}).

Patienten, bei denen postoperativ im Röntgenthorax eine Veränderung der Diaphragmaposition nach kranial eintrat, werden im Folgenden als radiologische Responder bezeichnet. Patienten, bei denen dieser Effekt ausblieb, werden analog als radiologische Non-Responder bezeichnet.

5.1.2 Beurteilung der Auswirkungen der BLVR auf die kontralaterale Diaphragmaposition (Fragestellung 1b)

Im Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten wurden im Mittel nur geringe und nicht signifikante postinterventionelle Verkürzungen der Strecke AD auf der kontralateralen, nicht therapierten Seite gemessen. In diesem Kollektiv existierten jedoch auch signifikante, hohe positive Korrelationen für ΔAD zwischen der therapierten und nicht therapierten Seite. In den Korrelationsdiagrammen (Abb. 4-6 und 4-7) zeigte sich, dass es post BLVR bei einem großen Teil der Patienten zu einer Verkürzung der Strecke $\Delta AD_{\text{non-op}}$ kam. Dieser Effekt trat bis auf eine Ausnahme ausschließlich zusammen mit einer Verkürzung der Strecke ΔAD_{op} auf. Es zeigte sich, dass eine Verkürzung von $\Delta AD_{\text{non-op}}$ nur in einem Wertepaar mit einer Verlängerung von ΔAD_{op} einherging. Da eine postinterventionelle Verkürzung der Strecke AD gemäß dem Algorithmus I einem kranialen Diaphragmashift entspricht, muss man zusammenfassend sagen, dass auf der nicht therapierten Seite eine kraniale Positionsänderung des Diaphragmas nur kombiniert mit einer kranialen Positionsänderung auf der therapierten Seite auftrat. Dies lässt vermuten, dass die BLVR mit EBV nicht nur auf die therapierte, sondern auch die nicht therapierte Seite Auswirkungen hat.

Die o.g. Korrelationen der Variablen ΔAD_{op} und $\Delta AD_{\text{non-op}}$ bedeuten hingegen nicht, dass die Inspiration der Patienten im analysierten Kollektiv während der postinterventionell durchgeführten Aufnahmen weniger tief war, denn der beobachtete Effekt der kranialen Verschiebung des Diaphragmas war auf der therapierten Seite hoch signifikant und hatte die dreifache Größe des nicht signifikanten Effektes der nicht therapierten Seite. Zudem gilt die maximale Inspiration als sicher reproduzierbarer Punkt im Atemzyklus, und die Ausführung dieses Atemmanövers wurde bei den ausgewerteten Aufnahmen dieser Arbeit visuell überprüft. Diese Routine sichert die Vergleichbarkeit von zu unterschiedlichen Zeitpunkten angefertigten Thorax-Röntgenbildern.

Im BTVA-Gesamtkollektiv wurden ebenfalls Verkürzungen der Strecke AD auf der kontralateralen, nicht therapierten Seite gemessen. Diese waren stärker ausgeprägt als im EBV-Kollektiv, erreichten jedoch mit $P = 0,074$ bzw. $P = 0,051$ knapp nicht das Signifikanzniveau. In der Literatur wurde beschrieben, dass post BTVA auf der kontralateralen Seite keine kompensatorische Überblähung eintrat ^[20]. Die in der vorliegenden Arbeit gemessenen Streckenverkürzungen können daher als eine kraniale Verschiebung der Diaphragmaposition auch auf der nicht therapierten Seite interpretiert werden und sprechen für die Effektivität der von der Kollateralventilation unabhängigen BTVA.

Im BTVA-Kollektiv fand sich kein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen ΔAD_{op} und ΔAD_{non-op} . Mit diesem Ergebnis weicht das BTVA-Kollektiv vom EBV-Kollektiv ab, in welchem hohe positive und signifikante Korrelationen zwischen ΔAD_{op} und ΔAD_{non-op} errechnet wurden. In den Streudiagrammen (Abb. 4-15 und 4-16) ist jedoch ein Zusammenhang durch das Vorzeichen der Veränderungen dargestellt: Bei 7 bzw. 8 von 10 mit BTVA therapierten Patienten verhalten sich beide Variablen (ΔAD_{op} und ΔAD_{non-op}) gleichsinnig im Sinne einer Verkürzung der Strecken AD_{op} und AD_{non-op} . Im Kollektiv der BTVA-Patienten existierten daher überwiegend radiologische Responder.

Ursächlich für die beobachtete kraniale Repositionierung des Diaphragmas auf der kontralateralen Seite könnten neuromechanische Aspekte sein, die nach LVRS als Folge der reduzierten Überblähung beschrieben wurden. Gorman et al. beschrieben, dass es in Folge der bilateralen LVRS zu einer verringerten Aktionspotentialfrequenz der motorischen Einheiten unter Ruheatmung kam, da sich der Arbeitspunkt des Muskels verschoben hat^[82]. Es bestand in dieser Studie ein ausgeprägter Zusammenhang zwischen der Reduktion der Aktionspotentialfrequenz und dem Anstieg des Markers für die kraniale Repositionierung des Diaphragmas am Ende der Inspiration. Eine Verbesserung der neuromechanischen Kopplung in Ruhe und unter körperlicher Belastung wurde zudem an anderer Stelle als Folge der LVRS beschrieben^[79,108]. Lahrmann et al. argumentierten, dass die durch LVRS verringerte Überblähung die mechanische ventilatorische Last reduziert und es daher zu einer Verringerung der Feuerrate der das Diaphragma innervierenden Motoneurone kommt^[83]. Da die BTVA laut Literatur und auch in der vorliegenden Arbeit durchaus zu mit der LVRS vergleichbaren Reduzierungen des RV und der Überblähung führt^[20], könnten diese neuromechanischen Mechanismen auch in Folge der BTVA eintreten und somit zu den Veränderung der Diaphragmaposition auf der kontralateralen Seite beigetragen haben. Im Gegensatz zu den bilateral operierten Patienten der oben erwähnten LVRS-Studien wurden die Patienten in der vorliegenden Arbeit nur einseitig therapiert, was wiederum den geringeren Effekt auf das Diaphragma auf der kontralateralen Seite in der vorliegenden Arbeit erklären könnte.

5.1.3 Vergleich der Auswirkungen der BLVR auf das Diaphragma im EBV-Kollektiv und im BTVA-Kollektiv

Die in dieser Studie beobachtete, postinterventionelle kraniale Diaphragma-Repositionierung war im BTVA-Gesamtkollektiv, in welchem alle Patienten im Oberlappen therapiert wurden, stärker ausgeprägt als im EBV-Unterkollektiv der im Oberlappen therapierten Patienten. Es

wurde lediglich bei einem kleinen Teil (N = 3) der in dieser Studie analysierten EBV-Patienten präinterventionell die Kollateralventilation mittels ChartistTM bzw. HRCT beurteilt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass Patienten trotz vorhandener Kollateralventilation mit EBV therapiert worden sind und somit die Therapie nicht bei allen Patienten zu optimalen Ergebnissen führte. Der größere Effekt der BLVR auf die Diaphragmaposition im BTVA-Kollektiv deutet wiederum auf die Unabhängigkeit der BTVA von der Kollateralventilation hin.

5.1.4 Beurteilung des Zusammenhanges der Veränderungen von Diaphragmaposition und Lungenfunktion nach BLVR (Fragestellung 2)

Es zeigte sich, dass im Gesamtkollektiv der EBV-Patienten ausgedrückt über das arithmetische Mittel präinterventionell das RV mit 243,2 %_{Soll}, die TLC mit 128,4 %_{Soll} und der Quotient RV/TLC mit 69,7 %_{Soll} stark erhöht waren. Es lag eine absolute pulmonale Überblähung vor^[112]. Postinterventionell wurden keine signifikanten Veränderungen in den analysierten Lungenfunktionsparametern beobachtet. Hierin unterscheiden sich die Ergebnisse der vorliegenden Studie von denen der aktuellen Literatur, in der die Beurteilung der Kollateralventilation zur Patientenselektion eingesetzt wurde^[96,101]. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Parameter für die Veränderungen der Position des Diaphragmas (Δ AD) korrelierten nur schwach mit den analysierten Lungenfunktionsparametern (Tab. 4-9). Unter den in der vorliegenden Arbeit analysierten Patienten wurde wie oben beschrieben lediglich bei drei Patienten eine präinterventionelle Beurteilung der Kollateralventilation durchgeführt. Es ist davon auszugehen, dass auch Patienten mit Kollateralventilation mit EBV therapiert wurden, deshalb die Veränderungen in der Lungenfunktionsuntersuchung gering sind und auch die Korrelationen zwischen Lungenfunktionsparametern und radiologischen Parametern davon beeinflusst wurden.

Im Gegensatz zum EBV-Kollektiv zeigten sich im BTVA-Gesamtkollektiv signifikante Veränderungen in den Lungenfunktionsparametern. Das RV und die TLC verringerten sich deutlich und das FEV₁ vergrößerte sich (Tab. 4-19). Eine lineare Beziehung zwischen den statischen Lungenfunktionsparametern (RV bzw. TLC) und den Markern für die Diaphragmaposition (AD) bestand in diesem betrachteten kleinen Kollektiv jedoch nicht (Tab. 4-20). Allerdings zeigen die Korrelationsgraphiken zwischen Δ TLC bzw. Δ RV und Δ AD (Abb. 4-17 bis 4-20), dass bei fast allen Patienten eine Verringerung in den statischen Lungenfunktionsparametern mit einem negativen Δ AD einherging, was der Hypothese der vorliegenden Arbeit entspricht. Eine Verringerung der Überblähung ging also mit einer kranialen Repositionierung des Diaphragmas einher.

Die Funktionalität des Diaphragmas bei COPD wird durch die dynamische Überblähung unter körperlicher Belastung stark eingeschränkt. Daher dürfte sich eine kraniale Verschiebung, die wahrscheinlich mit einer Vergrößerung der Diaphragmaamplitude und somit funktionalen Verbesserungen einhergeht, vor allem unter körperlicher Belastung positiv auswirken. Die Lungenfunktionsparameter wurden jedoch in körperlicher Ruhe erhoben und können daher funktionale Veränderungen unter körperlicher Belastung nicht abbilden. Weiterhin wurden die Lungenfunktionsuntersuchungen nach Gabe eines Betasympathomimetikums durchgeführt, die Röntgenaufnahmen des Thorax hingegen ohne diese Medikation. Zudem sind die Röntgenaufnahmen und die Lungenfunktionsuntersuchungen nicht gleichzeitig erfolgt. Außerdem bildet die Lungenfunktionsuntersuchung die gesamte Lunge ab, die Messung der Strecke AD_{op} hingegen bezieht sich nur auf eine Seite der Lunge. All diese Aspekte können die Korrelationen beeinflusst haben.

5.1.5 Einfluss des Interventionsortes der BLVR mittels EBV auf die Diaphragmaposition (Fragestellung 3)

Die Analyse des Einflusses des Interventionsortes auf die Veränderung der Diaphragmaposition wurde ausschließlich im EBV-Kollektiv durchgeführt, da das Kollektiv der mit BTVA therapierten Patienten nur im Oberlappen behandelt wurde.

Im Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten wurde über eine signifikante Verkürzung der Strecken $AD_{1/4 op}$ und $AD_{1/6 op}$ eine postinterventionelle ipsilaterale kraniale Diaphragma-Repositionierung nachgewiesen. In der Analyse der Unterkollektive zeigte sich, dass dieser Effekt bei im Unterlappen therapierten Patienten auf der therapierten Seite mehr als doppelt so groß ausfiel wie bei im Oberlappen therapierten Patienten (Abb. 4-8). Auf der nicht therapierten Seite war der Effekt bei im Unterlappen implantierten Patienten ebenfalls weitaus größer als bei im Oberlappen therapierten (Abb. 4-9). Allerdings hat diese Analyse aufgrund der a posteriori definierten Subgruppen und wegen der geringen Gruppengröße der Unterlappengruppe nur explorativen Charakter, weshalb auch eine Adjustierung für multiples Testen nicht durchgeführt wurde.

Zusammenfassend hat die Platzierung der EBV im Unterlappen in dem hier analysierten Patientenkollektiv einen größeren Einfluss auf die Diaphragmaposition als die Therapie des Oberlappens. Der Hauptgrund hierfür dürfte die räumliche Nähe des Unterlappens zum Diaphragma sein.

5.1.6 Führt die BLVR zu einer im Röntgenthorax nachweisbaren Volumenreduktion des therapierten Lungenlappens? (Fragestellung 4)

Um die Abbildbarkeit der Volumenreduktion des Ziellappens im Röntgenthorax zu beurteilen, wurde bei den im rechten Oberlappen therapierten Patienten die Position der Fissura minor prae und post interventionem mittels der Messmethode II bestimmt. Dieses Vorgehen basiert auf einer in der Literatur beschriebenen Methode, nach der postinterventionelle Atelektasen in Folge der BLVR über Positionsveränderungen der interlobären Fissuren beschrieben wurden^[98].

Im Unterkollektiv der mit EBV am rechten Oberlappen therapierten Patienten zeigte sich postoperativ eine signifikante Verkürzung der Strecke AD von im Mittel -31,4 mm und eine komplementäre Verlängerung der Strecke FD. Diese Streckenveränderungen korrelierten sehr hoch und signifikant miteinander (Abb. 4-11). Die Veränderungen dieser beiden Positionsmarker der Fissura minor entsprechen gemäß der Methode II einer deutlichen postoperativen kranialen Positionsveränderung der Fissura minor im Röntgenbild des Thorax.

In der univariaten Regressionsanalyse wurde Δ RV als signifikanter Prädiktor für sowohl Δ AF als auch für Δ FD identifiziert. Auf der Grundlage der Regression zeigte sich, dass eine Abnahme des RV der gesamten Lunge von 1,00 l zu einem kranialen Shift der Fissura minor von 23,1 mm führte. Hierbei ist natürlich zu beachten, dass die Lungenfunktionsuntersuchung die Effekte der BLVR auf die gesamte Lunge abbildet, die Position der Fissura minor hingegen nur die Auswirkungen auf den rechten Oberlappen repräsentiert. Die Tatsache, dass die Veränderungen im RV trotzdem mehr als 20 % der Varianz von Δ AF bzw. Δ FD erklären konnten, spricht für die These, dass ein kranialer Shift der Fissura minor im Röntgenbild des Thorax das Resultat des Volumenverlustes im Ziellappen ist.

Im Unterkollektiv der mittels BTVA im rechten Oberlappen therapierten Patienten existierten ähnliche signifikante Veränderungen in den Positionsmarkern für die Fissura minor: Es zeigten sich eine deutliche Verkürzung der Strecke AF und eine komplementäre Verlängerung der Strecke FD. Diese postoperativen Veränderungen der Strecken AF und FD waren allerdings stärker ausgeprägt als im EBV-Kollektiv. Aus den Abb. 4-23 bis 4-25 ist ersichtlich, dass eine Verringerung des RV bei allen Patienten dieses Unterkollektivs mit einer Verringerung von AF bzw. einem Anstieg von FD einherging. Der kraniale Shift der Fissura minor weist daher auch im BTVA-Kollektiv auf die abnehmende Überblähung des rechten Oberlappens hin. Die beobachtete Vergrößerung der Strecke FD entspricht in beiden Kollektiven sehr wahrscheinlich

der Ausspannung des Unter- und Mittellappens, die als Folge der Volumenreduktion im Oberlappen möglich ist.

Grundsätzlich können auf Basis der Lungenfunktionsuntersuchung keine Aussagen über den Ziellappen der BLVR formuliert werden. In der Literatur wurde allerdings mit Hilfe der CT-gestützten Lappenvolumetrie die Reduzierung des Lappenvolumens im Ziellappen als Folge der BLVR belegt ^[19,85]. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die in dieser Arbeit beobachtete kraniale Positionsveränderung der Fissura minor das Resultat der Abnahme der Überblähung des rechten Oberlappens ist.

In der vorliegenden Arbeit sind die Verringerungen des RV, der TLC und als radiologisches Korrelat dieser Parameter der kraniale Shift der Fissura minor im BTVA-Kollektiv deutlich größer ausgefallen als im EBV-Kollektiv. Dies stützt die These, dass die BTVA im Gegensatz zur BLVR mittels EBV laut Literatur eine von der Kollateralventilation unabhängige Methode ist ^[88,102].

5.1.7 Zusammenhang zwischen den Auswirkungen der BLVR auf den Ziellappen und den Auswirkungen auf die Diaphragmaposition (Fragestellung 5)

Im Unterkollektiv der am rechten Oberlappen therapierten Patienten wurde der Zusammenhang zwischen den postinterventionellen Positionsveränderungen der Fissura minor und des Diaphragmas im Röntgenbild des Thorax untersucht.

Im EBV-Kollektiv konnte in der Regressionsanalyse ΔAF als signifikanter Prädiktor für $\Delta AD_{1/6\text{ op}}$ identifiziert werden. Als Prädiktor für $\Delta AD_{1/4\text{ op}}$ erreichte ΔAF jedoch nicht das Signifikanzniveau ($P = 0,098$). Dies könnte an Unterschieden in den Messmethoden liegen. So wurden ΔAF und $\Delta AD_{1/6\text{ op}}$ auf der gleichen Breite des Thorax gemessen ($1/6 TD_{\max}$), $\Delta AD_{1/4\text{ op}}$ hingegen auf der Breite von $1/4 TD_{\max}$.

Zusammenfassend zeigt die Regressionsanalyse, dass der kraniale Shift der Fissura minor zum Teil die Ausprägung des kranialen Shifts des Diaphragmas erklären kann. Dies stützt die These, dass die Volumenreduktion im Ziellappen zur kranialen Positionsveränderung des Diaphragmas führt. Im BTVA-Kollektiv wurde aufgrund der geringen Fallzahl ($N = 7$) keine Regressionsanalyse durchgeführt.

Im EBV-Kollektiv konnte für FD als Teilstrecke von $AD_{1/6\text{ op}}$ eine postoperative, signifikante Vergrößerung des Quotienten $FD/AD_{1/6\text{ op}}$ von 11,5 % gezeigt werden. Im BTVA-Kollektiv zeigte sich eine postoperative, signifikante Vergrößerung von $FD/AD_{1/6\text{ op}}$ von 15 %. In der Literatur wurde die post BLVR eintretende Expansion der nicht therapierten Lappen mittels CT-Volumetrie nachgewiesen ^[19,20,85]. Die postinterventionelle Vergrößerung des Anteils von FD an $AD_{1/6\text{ op}}$ entspricht daher in der vorliegenden Arbeit als röntgenmorphologisches Korrelat sehr wahrscheinlich der Ausspannung des Unter- und Mittellappens infolge der BLVR des Oberlappens.

5.2 Einordnung der Messmethode I in die in der Literatur beschriebenen Methoden zur Erfassung der Position und der Amplitude des Diaphragmas

Die Auswirkungen der BLVR auf das Diaphragma sind bisher noch nicht beschrieben worden. Das Diaphragma ist eine komplexe anatomische Struktur, dessen Form sich während des Atemzyklus stark verändert ^[55,113-115]. Die genaue Erfassung der Amplitude wird hierdurch erschwert, da es nahezu unmöglich ist, während des Atemzyklus einen konstanten Fixpunkt zu bemessen und diesen jeweils in In- und Expiration zu verfolgen ^[116]. Vor dem Hintergrund dieser schwierigen Abbildbarkeit der Amplitude und den durch die BLVR möglichen Veränderungen der Morphologie des Diaphragmas erscheint es sinnvoll, die vergleichende Untersuchung (Baseline – post BLVR) an einem statischen Punkt im Atemzyklus durchzuführen. In der vorliegenden Arbeit wurden daher Thorax-Röntgenbilder bei maximaler Inspiration, d.h. einem statischen und sicher reproduzierbaren Punkt im Atemzyklus, bemessen.

Die Diaphragmaposition und auch die Diaphragmaamplitude sind von der Lage des Körpers im Raum abhängig ^[116]. Die relativ großen Unterschiede in den Angaben der Diaphragmaamplitude in der Literatur (Tab. 2-2) lassen sich einerseits auf die Unterschiede zwischen den verschiedenen bildgebenden Verfahren und Messmethoden zurückführen. Andererseits wurden die in Tab. 2-2 zusammengefassten Messungen auch in unterschiedlicher Körperlage erhoben. Die untersuchten Personen befanden sich teils in liegender Position ^[54,59-61] und teils in stehender Position ^[55-58]. Da die Diaphragmaamplitude im Liegen jedoch größer ist als in aufrechter Körperhaltung (sitzender Patient) ^[116], dürfte die Amplitude von 20 mm bis 40 mm bei COPD im Stehen und erst recht unter dem Einfluss der dynamischen Überblähung noch geringer sein. Die Bemessung der Auswirkungen der BLVR auf die Diaphragmaposition sollte daher in der vorliegenden Arbeit am stehenden Patienten geschehen, da eine Aussage über das Diaphragma in genau der Körperlage formuliert werden sollte, in der es bei körperlicher Belastung von der dynamischen Überblähung in seiner Funktionalität eingeschränkt wird. Zudem werden die

meisten spirometrischen Untersuchungen in aufrechter Position durchgeführt, weshalb radiologische Messungen am stehenden Patienten eine bessere Vergleichbarkeit ermöglichen als Untersuchungen im Liegen. Dieser Anforderung wurde mit einer klassischen radiologischen Technik – dem Thorax-Röntgenbild in maximaler Inspiration im posterior-anterioren Strahlengang – entsprochen, da sie im Gegensatz zum heutigen klinischen Standard, der CT, die Möglichkeit bietet, die Untersuchung am stehenden Patienten durchzuführen.

Die Position des Diaphragmas wurde prae und post interventionem nach der Methode I bestimmt. Um die an zwei Zeitpunkten durchgeführten Messungen vergleichbar zu machen, wurde eine Bezugsstrecke erstellt. Hierzu wurde der maximale interne transversale Durchmesser des knöchernen Thorax bestimmt und als Horizontale in das Thoraxbild gelegt (TD_{max}). Walsh et al. haben durch Messungen am posterior-anterioren Röntgenbild gezeigt, dass sich die Maße des knöchernen Thorax zwischen Patienten mit überblähten Lungen bei COPD und gesunden Kontrollpatienten nicht unterscheiden ^[117]. In ihrer Arbeit kamen sie zu dem Schluss, dass sich die Veränderungen der Struktur des Thorax bei COPD auf das Diaphragma beschränken. Lando et al. beschrieben in Folge einer LVRS eine signifikante Veränderung der anterior-posterioren Thoraxdimensionen im lateralen Röntgenbild ^[118]. In dieser Studie beschrieben die Autoren hingegen nur eine geringfügige Verkleinerung des transversalen Durchmessers des Thorax, die sich zudem in der CT nicht bestätigen ließ. Die Stabilität der intrathorakalen Dimensionen und somit auch von TD_{max} als wichtiges Maß der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Messmethoden I und II werden daher bei den intraindividuellen Vergleichen als hinreichend angenommen.

Der zur Definition des Punktes A benutzte Apex pulmonis wurde in der Literatur zur Bemessung von Distanzen in der Lunge verwendet ^[119,120] und kann im Röntgenthorax in maximaler Inspiration als Fixpunkt betrachtet werden. Die obere Begrenzung des Diaphragmas bildet auf der auf $1/4 TD_{max}$ (bzw. $1/6 TD_{max}$) stehenden Orthogonale den Punkt D (Abb. 4-3 u. 4-10). Somit entspricht eine postinterventionelle Verkürzung der Strecke AD einer Verschiebung der bei maximaler Inspiration gemessenen Position der oberen Begrenzung des Diaphragmas nach kranial.

Die maximale Inspiration (TLC) gilt als ein verlässlicher und mit hoher Genauigkeit reproduzierbarer Punkt im Atemzyklus, der die Vergleichbarkeit zwischen zu verschiedenen Zeitpunkten angefertigten Röntgenuntersuchungen des Thorax ermöglicht und daher in einer Vielzahl der auf Bildgebung des Diaphragmas basierenden Studien benutzt wurde ^[75,121-123]. Die

Messung bei maximaler Inspiration kann daher zum vergleichenden Messen als valide betrachtet werden.

In der Literatur existieren Methoden zur Quantifizierung der Diaphragmaposition im Röntgenbild des Thorax, die die Position des Diaphragmas bei maximaler Inspiration relativ zu den Rippen^[121] oder zu den Wirbelkörpern^[123] abbilden. Wie oben dargelegt ist die Amplitude des Diaphragmas bei COPD stark eingeschränkt, weshalb auch Positionsveränderungen von wenigen Millimetern relevant sind. Die zur Abbildung der Diaphragmaposition in dieser Arbeit verwendete Messmethode I entsprach mit ihrer hohen Sensitivität diesen Anforderungen.

Zur Bestimmung der Position des Diaphragmas wurde die obere Diaphragmakontur auf jeder Seite doppelt gemessen ($1/4$ und $1/6$ von TD_{\max}). Ein ähnliches Vorgehen ist in der Literatur in verschiedenen Studien beschrieben worden^[116,121]. In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Messung an mehreren Punkten, um morphologische Veränderungen in der Diaphragmakontur wie z.B. das mit der Oberlappenatelektase assoziierte Juxtaphrenic-peak-sign^[109,124] und auch Artefakte in der Repräsentation des Diaphragmas im Röntgenbild zu berücksichtigen, und somit die Validität der Messung zu erhöhen.

In beiden Gesamtkollektiven (EBV und BTVA) korrelierten die Verkürzungen der beiden auf der therapierten Seite gemessenen Strecken $AD_{1/4\ op}$ und $AD_{1/6\ op}$ sehr hoch und signifikant miteinander. Ebenso korrelierten die Veränderungen auf der nicht therapierten Seite miteinander ($\Delta AD_{1/4\ non-op}$ und $\Delta AD_{1/6\ non-op}$). Da es sich bei den Strecken $AD_{1/4}$ und $AD_{1/6}$ um Parallelen handelt, die orthogonal auf unterschiedlichen Punkten der Geraden TD_{\max} stehen, unterstützt diese Korrelation die Validität der Messung der Diaphragmaposition durch die Methode I.

5.3 Einordnung der Methode II in die in der Literatur beschriebenen Techniken zur Erfassung von Volumenveränderungen eines einzelnen Lungenlappens

Die Messmethode II reduziert die Fissura minor, die ein anatomisch komplexes, dreidimensionales Gebilde ist, auf einen Punkt. Es ist somit unmöglich, quantitative Volumenveränderungen, die über eine Korrelation mit der Lungenfunktion hinausgehen, über diesen Algorithmus abzubilden. Diese Fragestellung kann allerdings bereits mittels CT-Volumetrie bearbeitet werden^[125-127], wobei hierbei zu beachten ist, dass das Lungenparenchym beim liegenden Patienten komprimiert wird und somit die Lungenvolumina verringert sein können^[128]. Ein Vorteil des hier verwendeten Algorithmus II ist die Beurteilung des Ziellappens

am stehenden Patienten zu einem sicher reproduzierbaren Punkt im Atemzyklus. Weiterhin wird durch die relativ zur CT geringe Strahlenbelastung einer Röntgenaufnahme des Thorax (Röntgenthorax: ca. 0,02 mSv; CT Thorax: ca. 8 mSv) ^[129] eine engmaschigere und schnellere Beurteilung des Ziellappens ermöglicht, die gerade bei der Beurteilung eines dynamischen Prozesses wie dem einer Atelektase im postinterventionellen Verlauf sinnvoll sein kann.

5.4 Limitationen der Studie

In der vorliegenden Arbeit wurde über die postinterventionelle kraniale Diaphragma-Repositionierung indirekt eine Aussage über die zu erwartende Vergrößerung der Diaphragmaamplitude getroffen. Auch wenn dies vor dem Hintergrund der Literatur legitim erscheint, hätte mittels der Methode I die Amplitude auch direkt beurteilt werden können. Es wäre hierzu notwendig gewesen, jeweils prae und post interventionem zusätzlich eine Röntgenaufnahme des Thorax in maximaler Expiration anzufertigen. Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, war dies jedoch nicht möglich.

Ebenfalls war es in der Analyse der Lungenfunktionsuntersuchungen nicht möglich, eine Aussage über die Kontraktilität der inspiratorischen Muskulatur zu formulieren. Post LVRS wurde von Bellemare et al. eine Zunahme der Maximalkraft der inspiratorischen Muskulatur beschrieben ^[75]. Um diese Aussage im Rahmen der BLVR zu überprüfen, könnten in weiteren Studien Parameter zur Bemessung der inspiratorischen Muskelkraft, z.B. der maximale inspiratorische Mundverschlussdruck (PI_{Max}), bestimmt und mit den Veränderungen in der Diaphragmaposition auf Zusammenhänge hin untersucht werden.

Bei weiterführenden Untersuchungen sollte zudem ein Parameter für körperliche Leistungsfähigkeit, wie z.B. der *six-minute-walk-test* (6MWT) bei allen Patienten erhoben werden, um die Veränderungen von Diaphragmaposition und körperlicher Leistungsfähigkeit miteinander in Beziehung setzen zu können.

Die geringe Größe des Patientenkollektivs ist ein weiterer limitierender Faktor, der vor allem in den Analysen der Unterkollektive die konfirmatorische Aussagekraft der Arbeit einschränkt. Die Hierarchisierung in Hauptfragestellungen (Fragestellungen 1a und 4) und Nebenfragestellungen (Fragestellungen 1b, 2, 3 und 5) verweist auf den explorativen Charakter der Nebenfragestellungen und verdeutlicht den bewussten Umgang mit dem Problem des multiplen Testens. Dieses Vorgehen und die in dieser Arbeit durchgeführte Analyse von Untergruppen

basieren auf in der Literatur zu findenden Empfehlungen ^[130,131]. Die Hauptaussagen der Arbeit basieren zudem nicht auf den Ergebnissen der Nebenfragestellungen.

Da die BLVR derzeit lediglich im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt wird und strenge Kriterien zur Patientenselektion die Fallzahlen begrenzen, ist die Kollektivgröße von N = 48 – auch im Vergleich mit den derzeit in der Literatur publizierten Fallzahlen – für eine Untersuchung der in dieser Studie betrachteten Effekte der BLVR angemessen.

6. Literaturverzeichnis

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2013. (Accessed July 25, 2013 at <http://www.goldcopd.org>)
2. Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
3. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJL, eds. Global Burden of Disease and Risk Factors. Washington DC: The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank Group; 2006.
4. Engstrom CP, Persson LO, Larsson S, Ryden A, Sullivan M. Functional status and well being in chronic obstructive pulmonary disease with regard to clinical parameters and smoking: a descriptive and comparative study. *Thorax* 1996;51:825-30.
5. Kaptein AA, Brand PL, Dekker FW, Kerstjens HA, Postma DS, Sluiter HJ. Quality-of-life in a long-term multicentre trial in chronic nonspecific lung disease: assessment at baseline. The Dutch CNSLD Study Group. *Eur Respir J* 1993;6:1479-84.
6. Schrier AC, Dekker FW, Kaptein AA, Dijkman JH. Quality of life in elderly patients with chronic nonspecific lung disease seen in family practice. *Chest* 1990;98:894-9.
7. Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004;364:709-21.
8. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350:2645-53.
9. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1968;278:1355-60.
10. Braun NM, Arora NS, Rochester DF. Force-length relationship of the normal human diaphragm. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;53:405-12.
11. Sharp JT, Danon J, Druz WS, Goldberg NB, Fishman H, Machnach W. Respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: its relationship to disability and to respiratory therapy. *Am Rev Respir Dis* 1974;110:154-68.
12. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997;10:708-13.
13. Kirsch K, Gunga HC. Leistungsphysiologie. In: Klinker R, Pape H, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:597-98.

14. O'Donnell D E. Dynamic lung hyperinflation and its clinical implication in COPD. *Rev Mal Respir* 2008;25:1305-18.
15. O'Donnell DE, Revill SM, Webb KA. Dynamic hyperinflation and exercise intolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:770-7.
16. Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, Weinmann G, Wood DE. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
17. Geddes D, Davies M, Koyama H, Hansell D, Pastorino U, Pepper J, Agent P, Cullinan P, MacNeill SJ, Goldstraw P. Effect of lung-volume-reduction surgery in patients with severe emphysema. *N Engl J Med* 2000;343:239-45.
18. Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, Deschamps CC, Martinez FJ, Sciurba FC, Tonascia J, Fishman AP. Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group. *Ann Thorac Surg* 2006;82:431-43.
19. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010;363:1233-44.
20. Snell G, Herth FJ, Hopkins P, Baker KM, Witt C, Gotfried MH, Valipour A, Wagner M, Stanzel F, Egan JJ, Kesten S, Ernst A. Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1326-33.
21. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg* 2009;88:1993-8.
22. Andreas S, Anker SD, Scanlon PD, Somers VK. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestations of chronic lung disease. *Chest* 2005;128:3618-24.
23. Cavailles A, Brinchault-Rabin G, Dixmier A, Goupil F, Gut-Gobert C, Marchand-Adam S, Meurice JC, Morel H, Person-Tacnet C, Leroyer C, Diot P. Comorbidities of COPD. *Eur Respir Rev* 2013;22:454-75.
24. Nussbaumer-Ochsner Y, Rabe KF. Systemic manifestations of COPD. *Chest* 2011;139:165-73.
25. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, Katz PP, Blanc PD. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003;22:462-9.

26. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009;374:733-43.
27. Müller K. In: Böcker W, Denk H, Heitz PU, eds. *Pathologie*. 3rd ed. München: Elsevier; 2004:603.
28. Snider GL KJ, Thurlbeck WM, Bengali ZH. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:182-5.
29. Scheid P. Atmung. In: Klinke R, Pape H, Silbernagl S eds. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2005:269-71.
30. Pride NB, Permutt S, Riley RL, Bromberger-Barnea B. Determinants of maximal expiratory flow from the lungs. *J Appl Physiol* 1967;23:646-62.
31. Shifren A, Mecham RP. The stumbling block in lung repair of emphysema: elastic fiber assembly. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:428-33.
32. Stehbens WE. Proteinase imbalance versus biomechanical stress in pulmonary emphysema. *Exp Mol Pathol* 2000;69:46-62.
33. Suki B, Ito S, Stamenovic D, Lutchen KR, Ingenito EP. Biomechanics of the lung parenchyma: critical roles of collagen and mechanical forces. *J Appl Physiol* 2005;98:1892-9.
34. Mead J, Turner JM, Macklem PT, Little JB. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J Appl Physiol* 1967;22:95-108.
35. Scheid P. Atmung. In: Klinke R Pape H, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:271.
36. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna RJ, Jr., Sharafkhaneh A. Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:416-20.
37. Macklem PT, Eidelman D. Reexamination of the elastic properties of emphysematous lungs. *Respiration* 1990;57:187-92.
38. Macklem PT. Therapeutic implications of the pathophysiology of COPD. *Eur Respir J* 2010;35:676-80.
39. Scheid P. Atmung. In: Klinke R Pape H, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:267-68.
40. Reiser M, Kuhn FP, Debus J. *Radiologie*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011:192.

41. Newell SZ, McKenzie DK, Gandevia SC. Inspiratory and skeletal muscle strength and endurance and diaphragmatic activation in patients with chronic airflow limitation. *Thorax* 1989;44:903-12.
42. Gray-Donald K, Gibbons L, Shapiro SH, Macklem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:961-6.
43. Moore AJ, Stubbings A, Swallow EB, Dusmet M, Goldstraw P, Porcher R, Moxham J, Polkey MI, Ferenczi MA. Passive properties of the diaphragm in COPD. *J Appl Physiol* 2006;101:1400-5.
44. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, Macklem PT, Bellemare F. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991;325:917-23.
45. Smith J, Bellemare F. Effect of lung volume on in vivo contraction characteristics of human diaphragm. *J Appl Physiol* 1987;62:1893-900.
46. Dal Vecchio L, Polese G, Poggi R, Rossi A. "Intrinsic" positive end-expiratory pressure in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1990;3:74-80.
47. De Troyer A, Leeper JB, McKenzie DK, Gandevia SC. Neural drive to the diaphragm in patients with severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1335-40.
48. Gorman RB, McKenzie DK, Pride NB, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length during tidal breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1461-9.
49. Jolley CJ, Luo YM, Steier J, Reilly C, Seymour J, Lunt A, Ward K, Rafferty GF, Polkey MI, Moxham J. Neural respiratory drive in healthy subjects and in COPD. *Eur Respir J* 2009;33:289-97.
50. Orozco-Levi M, Gea J, Lloreta JL, Felez M, Minguella J, Serrano S, Broquetas JM. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13:371-8.
51. Doucet M, Debigare R, Joanisse DR, Cote C, Leblanc P, Gregoire J, Deslauriers J, Vaillancourt R, Maltais F. Adaptation of the diaphragm and the vastus lateralis in mild-to-moderate COPD. *Eur Respir J* 2004;24:971-9.
52. Levine S, Kaiser L, Leferovich J, Tikunov B. Cellular adaptations in the diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1997;337:1799-806.
53. Mador MJ, Kufel TJ, Pineda LA, Sharma GK. Diaphragmatic fatigue and high-intensity exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:118-23.

54. Unal O, Arslan H, Uzun K, Ozbay B, Sakarya ME. Evaluation of diaphragmatic movement with MR fluoroscopy in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Imaging* 2000;24:347-50.
55. Gierada DS, Curtin JJ, Erickson SJ, Prost RW, Strandt JA, Goodman LR. Diaphragmatic motion: fast gradient-recalled-echo MR imaging in healthy subjects. *Radiology* 1995;194:879-84.
56. Houston JG, Morris AD, Howie CA, Reid JL, McMillan N. Technical report: quantitative assessment of diaphragmatic movement- a reproducible method using ultrasound. *Clin Radiol* 1992;46:405-7.
57. Simon G, Bonnell J, Kazantzis G, Waller RE. Some radiological observations on the range of movement of the diaphragm. *Clin Radiol* 1969;20:231-3.
58. Wade OL. Movements of the thoracic cage and diaphragm in respiration. *J Physiol* 1954;124:193-212.
59. Suga K, Tsukuda T, Awaya H, Takano K, Koike S, Matsunaga N, Sugi K, Esato K. Impaired respiratory mechanics in pulmonary emphysema: evaluation with dynamic breathing MRI. *J Magn Reson Imaging* 1999;10:510-20.
60. Iwasawa T, Kagei S, Gotoh T, Yoshiike Y, Matsushita K, Kurihara H, Saito K, Matsubara S. Magnetic resonance analysis of abnormal diaphragmatic motion in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2002;19:225-31.
61. Dos Santos Yamaguti WP, Paulin E, Shibao S, Chammas MC, Salge JM, Ribeiro M, Cukier A, Carvalho CR. Air trapping: The major factor limiting diaphragm mobility in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respirology* 2008;13:138-44.
62. Guenette JA, Webb KA, O'Donnell DE. Does dynamic hyperinflation contribute to dyspnoea during exercise in patients with COPD? *Eur Respir J* 2012;40:322-9.
63. Hyatt RE. Expiratory flow limitation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1983;55:1-7.
64. Scheid P. Atmung. In: Klinke R Pape H, Silbernagl S, eds. *Physiologie*. 5th ed. Stuttgart : Georg Thieme Verlag, 2005:298-301.
65. Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, Sliwinski P. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1637-41.
66. Palange P, Valli G, Onorati P, Antonucci R, Paoletti P, Rosato A, Manfredi F, Serra P. Effect of heliox on lung dynamic hyperinflation, dyspnea, and exercise endurance capacity in COPD patients. *J Appl Physiol* (1985) 2004;97:1637-42.

67. Hannink JD, van Helvoort HA, Dekhuijzen PN, Heijdra YF. Dynamic hyperinflation during daily activities: does COPD global initiative for chronic obstructive lung disease stage matter? *Chest* 2010;137:1116-21.
68. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, Banzett RB, Manning HL, Bourbeau J, Calverley PM, Gift AG, Harver A, Lareau SC, Mahler DA, Meek PM, O'Donnell DE. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185:435-52.
69. Stirling GR, Babidge WJ, Peacock MJ, Smith JA, Matar KS, Snell GI, Colville DJ, Maddern GJ. Lung volume reduction surgery in emphysema: a systematic review. *Ann Thorac Surg* 2001;72:641-8.
70. The National Emphysema Treatment Trial Research Group. Rationale and design of The National Emphysema Treatment Trial: a prospective randomized trial of lung volume reduction surgery. *Chest* 1999;116:1750-61.
71. Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ, Jr., Fischel R, Zamel N, Schein MJ. Serial lung function and elastic recoil 2 years after lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest* 1998;113:1497-506.
72. Scieurba FC, Rogers RM, Keenan RJ, Slivka WA, Goresan J, 3rd, Ferson PF, Holbert JM, Brown ML, Landreneau RJ. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N Engl J Med* 1996;334:1095-9.
73. Criner G, Cordova FC, Leyenson V, Roy B, Travaline J, Sudarshan S, O'Brien G, Kuzma AM, Furukawa S. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
74. Holbert JM, Chasen MH, Libshitz HI, Mountain CF. The postlobectomy chest: anatomic considerations. *Radiographics* 1987;7:889-911.
75. Bellemare F, Cordeau MP, Couture J, Lafontaine E, Leblanc P, Passerini L. Effects of emphysema and lung volume reduction surgery on transdiaphragmatic pressure and diaphragm length. *Chest* 2002;121:1898-910.
76. Cassart M, Hamacher J, Verbandt Y, Wildermuth S, Ritscher D, Russi EW, de Francquen P, Cappello M, Weder W, Estenne M. Effects of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm dimensions and configuration. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1171-5.
77. Degano B, Brouchet L, Rami J, Arnal JF, Escamilla R, Hermant C, Dahan M. Improvement after lung volume reduction surgery: a role for inspiratory muscle adaptation. *Respir Physiol Neurobiol* 2004;139:293-301.

78. Hamnegard CH, Polkey MI, Thyllen A, Nilsson F, Schersten H, Bake B. Effect of lung volume reduction surgery for emphysema on diaphragm function. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;150:182-90.
79. Laghi F, Jubran A, Topeli A, Fahey PJ, Garrity ER, Jr., de Pinto DJ, Tobin MJ. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragmatic neuromechanical coupling at 2 years. *Chest* 2004;125:2188-95.
80. Martinez FJ, de Oca MM, Whyte RI, Stetz J, Gay SE, Celli BR. Lung-volume reduction improves dyspnea, dynamic hyperinflation, and respiratory muscle function. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1984-90.
81. Tschernko EM, Wisser W, Wanke T, Rajek MA, Kritzing M, Lahrmann H, Kontrus M, Benditte H, Klepetko W. Changes in ventilatory mechanics and diaphragmatic function after lung volume reduction surgery in patients with COPD. *Thorax* 1997;52:545-50.
82. Gorman RB, McKenzie DK, Butler JE, Tolman JF, Gandevia SC. Diaphragm length and neural drive after lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1259-66.
83. Lahrmann H, Wild M, Wanke T, Tschernko E, Wisser W, Klepetko W, Zwick H. Neural drive to the diaphragm after lung volume reduction surgery. *Chest* 1999;116:1593-600.
84. DeCamp MM, Blackstone EH, Naunheim KS, Krasna MJ, Wood DE, Meli YM, McKenna RJ, Jr. Patient and surgical factors influencing air leak after lung volume reduction surgery: lessons learned from the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2006;82:197-206; discussion -7.
85. Herth FJ, Ernst A, Baker KM, Egan JJ, Gotfried MH, Hopkins P, Stanzel F, Valipour A, Wagner M, Witt C, Kesten S, Snell G. Characterization of outcomes 1 year after endoscopic thermal vapor ablation for patients with heterogeneous emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:397-405.
86. Muller NL, Staples CA, Miller RR, Abboud RT. "Density mask". An objective method to quantitate emphysema using computed tomography. *Chest* 1988;94:782-7.
87. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Scirba FC. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
88. Emery MJ, Eveland RL, Eveland K, Couetil LL, Hildebrandt J, Swenson ER. Lung volume reduction by bronchoscopic administration of steam. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:1282-91.

89. Gompelmann D, Eberhardt R, Ernst A, Hopkins P, Egan J, Stanzel F, Valipour A, Wagner M, Witt C, Baker KM, Gotfried MH, Kesten S, Snell G, Herth FJ. The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation. *Respiration* 2013;86:324-31.
90. Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 1978;298:10-5.
91. Kohn H. Zur Histologie der indurierenden fibrinösen Pneumonie. *Munch Med Wochenschr* 1893:42-5.
92. Lambert MW. Accessory bronchiolealveolar communications. *J Pathol Bacteriol* 1955;70:311-4.
93. Martin HB. Respiratory bronchioles as the pathway for collateral ventilation. *J Appl Physiol* 1966;21:1443-7.
94. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969;48:421-31.
95. Rosenberg DE, Lyons HA. Collateral ventilation in excised human lungs. *Respiration* 1979;37:125-34.
96. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013;41:302-8.
97. Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, Polkey MI. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453-60.
98. Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Geddes DM, Shah PL, Polkey MI. Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 2011;37:1346-51.
99. Koenigkam-Santos M, Puderbach M, Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F, Kauczor HU, Heussel CP. Incomplete fissures in severe emphysematous patients evaluated with MDCT: incidence and interobserver agreement among radiologists and pneumologists. *Eur J Radiol* 2012;81:4161-6.
100. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J* 2012;39:1334-42.

101. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, De Giacomo T, D'Andrilli A, Fraioli F, Rendina EA, Coloni GF. Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema. *Eur Respir J* 2012;39:1084-9.
102. Gompelmann D, Heussel CP, Eberhardt R, Snell G, Hopkins P, Baker K, Witt C, Valipour A, Wagner M, Stanzel F, Egan J, Ernst A, Kesten S, Herth FJ. Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema. *Respiration* 2012;83:400-6.
103. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry, 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
104. Lange S. *Radiologische Diagnostik der Thoraxerkrankungen*. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2005:115.
105. Schinz H. *Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis*. 7th ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1988:490.
106. Bellemare F, Couture J, Cordeau MP, Leblanc P, Lafontaine E. Anatomic landmarks to estimate the length of the diaphragm from chest radiographs: effects of emphysema and lung volume reduction surgery. *Chest* 2001;120:444-52.
107. Lando Y, Boiselle PM, Shade D, Furukawa S, Kuzma AM, Travaline JM, Criner GJ. Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm length in severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:796-805.
108. Laghi F, Jubran A, Topeli A, Fahey PJ, Garrity ER, Jr., Arcidi JM, de Pinto DJ, Edwards LC, Tobin MJ. Effect of lung volume reduction surgery on neuromechanical coupling of the diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:475-83.
109. Kattan KR, Eyler WR, Felson B. The juxtaphrenic peak in upper lobe collapse. *Radiology* 1980;134:763-5.
110. Cameron DC. The juxtaphrenic peak (Katten's sign) is produced by rotation of an inferior accessory fissure. *Australas Radiol* 1993;37:332-5.
111. Davis SD, Yankelevitz DF, Wand A, Chiarella DA. Juxtaphrenic peak in upper and middle lobe volume loss: assessment with CT. *Radiology* 1996;198:143-9.
112. Kroegel C. Prinzipien der pneumologischen Diagnostik. In: C Kroegel UC, ed. *Klinische Pneumologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014:80 ff.
113. Cluzel P, Similowski T, Chartrand-Lefebvre C, Zelter M, Derenne JP, Grenier PA. Diaphragm and chest wall: assessment of the inspiratory pump with MR imaging-preliminary observations. *Radiology* 2000;215:574-83.

114. Gauthier AP, Verbanck S, Estenne M, Segebarth C, Macklem PT, Paiva M. Three-dimensional reconstruction of the in vivo human diaphragm shape at different lung volumes. *J Appl Physiol* (1985) 1994;76:495-506.
115. Whitelaw WA. Shape and size of the human diaphragm in vivo. *J Appl Physiol* 1987;62:180-6.
116. Takazakura R, Takahashi M, Nitta N, Murata K. Diaphragmatic motion in the sitting and supine positions: Healthy subject study using a vertically open magnetic resonance system. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:605-9.
117. Walsh JM, Webber CL, Jr., Fahey PJ, Sharp JT. Structural change of the thorax in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1992;72:1270-8.
118. Lando Y, Boiselle P, Shade D, Travaline JM, Furukawa S, Criner GJ. Effect of lung volume reduction surgery on bony thorax configuration in severe COPD. *Chest* 1999;116:30-9.
119. Kazerooni EA, Whyte RI, Flint A, Martinez FJ. Imaging of emphysema and lung volume reduction surgery. *Radiographics* 1997;17:1023-36.
120. Quint LE, Bland PH, Walker JM, Kazerooni EA, Martinez FJ, Iannettoni MD, Bookstein FL. Diaphragmatic shape change after lung volume reduction surgery. *J Thorac Imaging* 2001;16:149-55.
121. Bellemare JF, Cordeau MP, Leblanc P, Bellemare F. Thoracic dimensions at maximum lung inflation in normal subjects and in patients with obstructive and restrictive lung diseases. *Chest* 2001;119:376-86.
122. Rochester DF, Braun NM. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:42-7.
123. Sharp JT, Beard GA, Sunga M, Kim TW, Modh A, Lind J, Walsh J. The rib cage in normal and emphysematous subjects: a roentgenographic approach. *J Appl Physiol* 1986;61:2050-9.
124. Marshall GB, Farnquist BA, MacGregor JH, Burrowes PW. Signs in thoracic imaging. *J Thorac Imaging* 2006;21:76-90.
125. Brown MS, Kim HJ, Abtin F, Da Costa I, Pais R, Ahmad S, Angel E, Ni C, Kleerup EC, Gjertson DW, McNitt-Gray MF, Goldin JG. Reproducibility of lung and lobar volume measurements using computed tomography. *Acad Radiol* 2010;17:316-22.
126. Come CE, Diaz AA, Curran-Everett D, Muralidhar N, Hersh CP, Zach JA, Schroeder J, Lynch DA, Celli B, Washko GR. Characterizing functional lung heterogeneity in COPD using reference equations for CT scan-measured lobar volumes. *Chest* 2013;143:1607-17.

127. Iwano S, Okada T, Satake H, Naganawa S. 3D-CT volumetry of the lung using multidetector row CT: comparison with pulmonary function tests. *Acad Radiol* 2009;16:250-6.
128. Svanberg L. Influence of posture on the lung volumes, ventilation and circulation in normals; a spirometric-bronchspirometric investigation. *Scand J Clin Lab Invest* 1957;9 Suppl 25:1-195.
129. Oestmann JW. *Radiologie*. 2nd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005:31.
130. Proschan MA WM. Practical guidelines for multiplicity adjustment in clinical trials. *Control Clin Trials* 2000:527-39.
131. Victor A, Elsäßer A, Hommel G, Blettner M. Wie bewertet man die p-Wert-Flut? Hinweise zum Umgang mit dem multiplen Testen. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107(4):50-6.

7. Abbildungsverzeichnis

2-1	Emphasys [®] Zephyr [®] Endobronchialventil	9
3-1	Screenshot der Workstation, Messmethode I	14
3-2	Screenshot der Workstation, Messmethode II	15
4-1	Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten COPD Patienten (N=38), Darstellung nach Interventionsort	18
4-2	Gesamtkollektiv aller mit BTVA therapierten COPD Patienten (N=10), Darstellung nach Interventionsort	18
4-3	Schematische Darstellung der Messmethode I anhand von zwei posterioranterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im linken Unterlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung des Diaphragma nach kranial post BLVR	19
4-4	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken AD _{1/6 op} und AD _{1/4} (N = 38)	20
4-5	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken AD _{1/6 non-op} und AD _{1/4 non-op} (N =38)	22
4-6	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken AD _{1/4 op} und AD _{1/4 non-op} (N = 38)	22
4-7	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken AD _{1/6 op} und AD _{1/6 non-op} (N =38)	22
4-8	Darstellung der Differenzen (Baseline - post BLVR) der Strecken AD _{1/4 op} und AD _{1/6 op} , gruppiert nach Interventionsort. Blau: Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten (N = 38), grün: Unterkollektiv aller an einem Oberlappen therapierten Patienten (N = 28), orange: Unterkollektiv aller an einem Unterlappen therapierten Patienten (N = 10); Mittelwert ± SD	26
4-9	Darstellung der Differenzen (Baseline - post BLVR) der Strecken AD _{1/4 non-op} und AD _{1/6 non-op} , gruppiert nach Interventionsort. Blau: Gesamtkollektiv aller mit EBV therapierten Patienten (N = 38), grün: Unterkollektiv aller an einem Oberlappen therapierten Patienten (N = 28), orange: Unterkollektiv aller an einem Unterlappen therapierten Patienten (N = 10); Mittelwert ± SD	27
4-10	Schematische Darstellung der Messmethode II anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung der	

	Fissura minor nach kranial post BLVR. Die folgenden Strecken wurden auf der therapierten Seite gemessen: $AF_{\text{Baseline}} = 178,3 \text{ mm}$, $AF_{\text{post BLVR}} = 110,1 \text{ mm}$; $FD_{\text{Baseline}} = 92,1 \text{ mm}$ $FD_{\text{post BLVR}} = 137,4 \text{ mm}$; $AD_{1/6 \text{ op Baseline}} = 269,3 \text{ mm}$; $AD_{1/6 \text{ op post BLVR}} = 252,0 \text{ mm}$	28
4-11	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken FD und der Strecke AF (N = 23)	29
4-12	Schematische Darstellung der Messmethode I anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung des Diaphragmas nach kranial post BLVR	30
4-13	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4}$ und $AD_{1/6 \text{ op}}$ (N = 10)	32
4-14	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ und $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ (N = 10)	33
4-15	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/4 \text{ op}}$ und $AD_{1/4 \text{ non-op}}$ (N = 10)	34
4-16	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der Strecken $AD_{1/6 \text{ op}}$ und $AD_{1/6 \text{ non-op}}$ (N = 10)	34
4-17	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) des RV und der Strecke $AD_{1/4 \text{ op}}$ (N = 10)	36
4-18	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) des RV und der Strecke $AD_{1/6 \text{ op}}$ (N = 10)	36
4-19	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der TLC und der Strecke $AD_{1/4 \text{ op}}$ (N = 10)	36
4-20	Streudiagramm der Differenzen (Baseline – post BLVR) der TLC und der Strecke $AD_{1/6 \text{ op}}$ (N = 10)	36
4-21	Schematische Darstellung der Messmethode II anhand von zwei posterior-anterioren Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines im rechten Oberlappen therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Erkennbar ist die Positionsveränderung der Fissura minor nach kranial post BLVR. Die folgenden Strecken wurden auf der therapierten Seite gemessen: $AF_{\text{Baseline}} = 165,0 \text{ mm}$, $AF_{\text{post BLVR}} = 137,0 \text{ mm}$; $FD_{\text{Baseline}} = 87,5 \text{ mm}$ $FD_{\text{post BLVR}} = 101,0 \text{ mm}$; $AD_{1/6 \text{ op Baseline}} = 253,3 \text{ mm}$ $AD_{1/6 \text{ op post BLVR}} = 239,0 \text{ mm}$	37
4-22	Korrelation zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der	

	Strecken FD und AF (N = 7)	38
4-23	Werte der Strecke AF der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten (N = 7) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)	39
4-24	Werte der Strecke FD der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten (N = 7) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)	39
4-25	Werte des Lungenfunktionsparameters RV der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten (N = 7) vor und nach der Intervention (Baseline und post BLVR)	39
5-1	Röntgenthoraces in maximaler Inspiration eines am linken Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten, a) Baseline, b) post BLVR. Die kraniale Positionsveränderung der Diaphragmakontur auf den beiden dargestellten Breiten (1/4 bzw. 1/6 von TD _{max}) ist unterschiedlich stark ausgeprägt (schwarze Pfeile).	42

8. Tabellenverzeichnis

2-1	Klassifikation der COPD nach der Schwere der Atemflusslimitation anhand des FEV ₁ ausgedrückt in % _{Soll} gemessen nach Gabe eines Bronchodilatators	3
2-2	Diaphragmaauslenkung bei COPD Patienten und gesunden Kontrollpersonen in der Literatur	6
3-1	Ein- und Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Auswertung	12
4-1	Beschreibung des Gesamtkollektivs der mit BLVR therapierten Patienten (N=48)	17
4-2	Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	19
4-3	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	20
4-4	Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der nicht therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	21
4-5	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der nicht therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	21
4-6	Lungenfunktionsparameter, Baseline, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	23
4-7	Lungenfunktionsparameter, post BLVR, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	23
4-8	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	24
4-9	Korrelationen zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR der Variablen nach Messmethode I und der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit EBV therapierten Patienten (N = 38)	24
4-10	Variablen nach Messmethode I, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der an einem Oberlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 28)	25
4-11	Variablen nach Messmethode I, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der an einem Unterlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 10)	25

4-12	Variablen nach Messmethode II, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der am rechten Oberlappen mit EBV therapierten Patienten, (N = 23)	28
4-13	Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	31
4-14	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	31
4-15	Variablen nach Messmethode I, Baseline und post BLVR, gemessen auf der therapierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	32
4-16	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I, gemessen auf der nicht therpierten Seite, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	33
4-17	Lungenfunktionsparameter, Baseline, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	34
4-18	Lungenfunktionsparameter, post BLVR, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	34
4-19	Differenzen (Baseline – post BLVR) der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	35
4-20	Korrelationen zwischen den Differenzen (Baseline – post BLVR) der Variablen nach Messmethode I und der Lungenfunktionsparameter, Gesamtkollektiv der mit BTVA therapierten Patienten (N = 10)	35
4-21	Variablen nach Messmethode II, Baseline, post BLVR und Differenzen zwischen den beiden Zeitpunkten, Unterkollektiv der am rechten Oberlappen mit BTVA therapierten Patienten (N = 7)	38

9. Abkürzungsverzeichnis

AZV	Atemzugvolumen [l]
BLVR	Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion
BTVA	Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
EBV	Endobronchialventil
FEV ₁	Einsekundenkapazität [l]
HRCT	High Resolution Computed Tomography
IRV	Inspiratorische Reservevolumen
kg	Kilogramm
LVRS	Lungenvolumenreduktionschirurgie (Lung Volume Reduction Surgery)
mm	Millimeter
RV	Residualvolumen [l]
TLC	Totale Lungenkapazität [l]
VC	Vitalkapazität [l]

Anhang

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Matthias Grabenhorst, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: "Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion zur Therapie der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung – Auswirkungen auf das Diaphragma und Darstellung der Volumenveränderungen im Röntgenbild des Thorax" selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

04.06.2014

Matthias Grabenhorst

Lebenslauf

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

Publikationen

1. Grabenhorst M, Liebers U, Schmidt B, Witt C, Oestmann JW. Radiologische Zeichen der Volumenreduktion nach endobronchialer Ventilimplantation im Röntgenbild des Thorax. Vortrag auf dem 53. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. vom 29.03.-01.04.2012 in Nürnberg.
2. Grabenhorst M, Jehn M, Liebers U, Gebhardt A, Koehler F, Witt C. Klimawandel beeinflusst das Leistungsvermögen von Patienten mit COPD – prospektive Telemedizin. Poster auf dem 54. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. vom 20.-23.03.2013 in Hannover.
3. Grabenhorst M, Liebers U, Schmidt B, Jehn M, Oestmann JW, Witt C. Diaphragm Repositioning in Chest X-rays due to Bronchoscopic Lung Volume Reduction Therapy in severe COPD. Poster auf dem Internationalen Kongress der American Thoracic Society vom 17.-22.05.2013 in Philadelphia, USA.
4. Grabenhorst M, Jehn M, Liebers U, Gebhardt A, Koehler F, Witt C. Effect of heat stress in patients with COPD – a prospective telemedicine study on climate change. Poster auf dem Internationalen Kongress der American Thoracic Society vom 17.-22.05.2013 in Philadelphia, USA.

Danksagung

Für die Überlassung dieses interessanten Themas und die motivierende Betreuung der Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Jörg-Wilhelm Oestmann von ganzem Herzen danken.

Herrn Priv.-Doz. Dr. med. habil. Bernd Schmidt aus der Poliklinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikums Halle (Saale) danke ich für die Beantwortung vieler Fragen zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion.

Herrn Michael Müller aus dem Institut für Radiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für seine Unterstützung bei der Bildaufbereitung.

Meinem Bruder, Herrn Fabian Grabenhorst, DPhil (Oxon), der mir im akademischen Arbeiten ein Vorbild wurde, danke ich für seine Ratschläge.

Meinen Eltern, Brigitte und Friedhelm Grabenhorst, möchte ich für ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung danken.

Meiner Lebensgefährtin Nikoletta gebührt besonderer Dank. Ohne ihre Geduld, Hilfsbereitschaft und Zuversicht wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.