

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Über den Einfluss von Lungenperfusion und
Emphysemheterogenität auf den Therapieerfolg der
endoskopischen Lungenvolumenreduktion bei COPD**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Christian Peter Thomsen

aus Eckernförde

Datum der Promotion: 09.12.2016

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Zusammenfassung	5
1.1 Deutsch	5
1.2 Englisch	7
2 Einleitung	9
2.1 COPD	9
2.1.1 Epidemiologie.....	9
2.1.2 Risikofaktoren	10
2.1.3 Pathophysiologie	10
2.1.4 Symptomatik.....	12
2.1.5 Diagnostik	13
2.1.6 Therapie der COPD	15
2.1.7 Therapie der akuten Exazerbation.....	17
2.2 Chirurgische Lungenvolumenreduktion	18
2.3 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen	19
2.3.1 Durchführung.....	19
2.3.2 Patientenselektion	21
2.3.2.1 Grundlagen.....	21
2.3.2.2 Kollaterale Ventilation	21
2.3.2.3 Lungenperfusion	22
2.3.2.4 Emphysemheterogenität	23
2.3.3 Ergebnisse der ELVR.....	24
2.3.4 Komplikationen der ELVR	25
2.3.5 Überblick über alternative Verfahren	26
2.4 Herleitung der Fragestellung	27
3 Methoden	28
3.1 Patientenkollektiv	28
3.2 Ventiltherapie	28
3.3 Datenerhebung	29
3.3.1 Lungenfunktion (Vor- und Nachuntersuchung)	30
3.3.2 Klinische Parameter (Vor- und Nachuntersuchung).....	30
3.3.3 Informationen zur Ventiltherapie.....	30
3.3.4 Perfusionsszintigraphie	31

3.3.5	Computertomographie.....	32
3.4	Auswertung	33
3.4.1	Therapieerfolg	33
3.4.2	Veränderungen der Lungenvolumina durch ELVR.....	34
3.4.3	Lungenperfusion.....	34
3.4.4	Emphysemheterogenität	35
3.4.5	Emphysem Score und Lungenperfusion.....	35
3.5	Statistik	36
4	Ergebnisse	37
4.1	Deskriptive Statistik	37
4.2	Ergebnisse der Volumetrie.....	40
4.3	Therapieerfolg	41
4.4	Korrelationen der Verlaufsparemeter	43
4.5	Korrelation von Lungenperfusion und Emphysemheterogenität	43
4.6	Perfusion des Ziellappens.....	45
4.7	Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lappens	48
4.8	Heterogeneity Index.....	50
5	Diskussion	54
5.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	54
5.2	Ziellappen.....	55
5.3	Diskussion des Therapieerfolgs.....	56
5.4	Korrelationen der Verlaufsparemeter	57
5.5	Korrelation von Perfusion und Emphysemheterogenität	58
5.6	Einfluss der Lungenperfusion auf den Therapieerfolg	60
5.7	Einfluss des Heterogeneity Index auf den Therapieerfolg.....	63
5.8	Limitationen.....	65
5.9	Ausblick.....	67
6	Literaturverzeichnis.....	69
7	Eidesstattliche Versicherung.....	81
8	Lebenslauf.....	83
9	Publikationsliste	85
10	Danksagung.....	86

Abkürzungsverzeichnis

6MGT	6-Minuten-Gehtest
BMI	Body-Mass-Index
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
CT	Computertomographie
CV	Kollaterale Ventilation (<i>collateral ventilation</i>)
DALY	Behinderungsbereinigte Lebensjahre (<i>disability adjusted life years</i>)
ELVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
ES	Emphysem Score
FEV1	Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HI	Heterogeneity Index
INL	Ipsilateraler nicht behandelter Lappen
K_{co}	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid
LOL	Linker Oberlappen
LUL	Linker Unterlappen
LVRS	Chirurgische Lungenvolumenreduktion (<i>lung volume reduction surgery</i>)
mMRC	Modified Medical Research Council Dyspnea Scale
NIV	Nichtinvasive Beatmung (<i>non-invasive ventilation</i>)
PFT	Lungenfunktion (<i>pulmonary function test</i>)
ROL	Rechter Oberlappen
RUL	Rechter Unterlappen
RV	Residualvolumen
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
SPECT	Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie
TLC	Totale Lungenkapazität
T_{Lco}	Transferfaktor für Kohlenmonoxid
VC	Vitalkapazität
VM	Volumenminderung
ZL	Ziellappen
Δ	Veränderung

Teile dieser Arbeit mitsamt ihren Abbildungen und Tabellen wurden bereits vorab vom selben Autor in englischer Sprache publiziert: [1]

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR) mit Ventilen ist ein vielversprechendes neues Therapiekonzept für Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COPD). Der Ausschluss von Patienten mit kollateraler Ventilation (CV) und das Erreichen einer vollständigen Okklusion des behandelten Lungenlappens durch die Ventile wurden bereits als Voraussetzungen für ein gutes klinisches Ansprechen beschrieben. Dennoch bleibt das Therapieergebnis sehr variabel, sodass dringend weitere Ein- und Ausschlusskriterien benötigt werden. In dieser Studie stellen wir die Frage, ob Lungenperfusion in der Szintigraphie und Emphysemheterogenität in der Computertomographie (CT) den Therapieerfolg vorhersagen können.

57 COPD-Patienten ohne CV wurden nach ELVR mit Ventilen retrospektiv analysiert. Die Patienten wurden vor und drei Monate nach der Intervention mittels einer Lungenfunktion (PFT), einer Lungenperfusionsszintigraphie, einer CT, des 6-Minuten-Gehtests (6MGT) sowie des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) untersucht. Anhand der Perfusionsszintigraphie wurde die Perfusion des Ziellappens (ZL) der Intervention und des ipsilateralen nicht behandelten Lappens (INL) ermittelt, anhand der CT wurde automatisiert der Heterogeneity Index (HI) als Maß der Emphysemheterogenität berechnet. Die Patienten wurden jeweils am Median der Perfusion des ZL (8,11 %), der Perfusion des INL (14,73 %) und des HI (12,2 %) in zwei Gruppen aufgeteilt. Diese Gruppen wurden dann bezüglich der Veränderungen der Verlaufsparemeter (PFT, 6MGT, SGRQ) von Vor- zu Nachuntersuchung verglichen. Weiterhin wurden Korrelationen zwischen ZL-Perfusion, INL-Perfusion, HI und den Verlaufsparemetern berechnet.

Die Patienten zeigten nach der Therapie eine signifikante Volumenminderung des ZL und signifikante Verbesserungen aller Verlaufsparemeter ($p \leq 0,001$). Allerdings war das Ansprechen interindividuell sehr variabel. Die ZL-Perfusion zeigte keinen Einfluss auf das Therapieergebnis. Hingegen ergab sich für Patienten mit hoher INL-Perfusion eine signifikant höhere Steigerung im 6MGT als Patienten mit niedriger INL-Perfusion (58,75 m vs. 7,95 m; $p = 0,014$). In Bezug auf die Emphysemheterogenität zeigte die

Gruppe mit hohem HI eine signifikant größere Steigerung der Einsekundenkapazität (FEV1) als die Gruppe mit niedrigem HI (32,70 % vs. 14,85 %; $p = 0,012$). Übereinstimmend fanden sich signifikante Korrelationen zwischen der INL-Perfusion und dem $\Delta 6MGT$ ($r = 0,345$; $p = 0,027$) sowie zwischen dem HI und der $\Delta FEV1$ ($r = 0,446$; $p = 0,001$), jedoch nicht zwischen der ZL-Perfusion und den Verlaufsparemtern.

Zusammenfassend zeigte diese Studie, dass INL-Perfusion und HI geeignete Parameter zur Patientenselektion vor ELVR sein könnten. Patienten mit hoher INL-Perfusion profitierten von einem höheren Anstieg im 6MGT, während Patienten mit hohem HI und damit heterogen verteiltem Emphysem einen größeren Anstieg der FEV1 zeigten. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse ist eine prospektive Studie notwendig.

1.2 Englisch

Endoscopic lung volume reduction (ELVR) with endobronchial valves is a novel treatment method for patients suffering from end-stage lung emphysema. In clinical trials, outcomes have been promising. The exclusion of patients with collateral ventilation (CV) and the achievement of complete lobar occlusion has recently been shown to be important prerequisites for clinical success. However, despite these improvements, the outcome of ELVR remains highly variable. In this study we asked whether lung perfusion and emphysema heterogeneity could predict the outcome of ELVR.

57 patients with no CV were retrospectively analyzed after ELVR with valves. Prior to and three months after treatment patients were evaluated by pulmonary function test (PFT), St. George's Respiratory questionnaire (SGRQ), six-minute-walk-test (6MGT), lung perfusion scintigraphy and computed tomography (CT). According to perfusion scintigraphy, perfusion of the target lobe (ZL) and the ipsilateral nontarget lobe (INL) were calculated. The Heterogeneity Index (HI), a measure of emphysema heterogeneity, was automatically calculated by a software according to CT results. Patients were divided into groups at the median of ZL-perfusion (8.11 %), INL-perfusion (14.73 %) and HI (12.2 %). These groups were compared for changes in the outcome parameters (PFT, 6MGT, SGRQ) from baseline to follow-up time points. Additionally, correlations between ZL-perfusion, INL-perfusion, HI and changes in the outcome parameters noted above were calculated.

After ELVR, patients demonstrated a significant volume reduction of the ZL and a significant improvement of all outcome parameters ($p \leq 0.001$). However, the clinical outcome parameters remained highly variable. Patients with high INL-perfusion showed significantly greater improvement in the 6MGT than patients with low INL-perfusion (58.75 m vs. 7.95 m, $p = 0.014$). Concerning emphysema heterogeneity, patients with high HI demonstrated a significantly greater improvement of the forced expiratory volume in 1 second (FEV1) than patients with low HI (32.70 % vs. 14.85 %, $p = 0.012$). ZL-perfusion had no effect on this outcome. In agreement with these findings, there was a significant correlation between INL-perfusion and $\Delta 6MGT$ ($r = 0.345$; $p = 0.027$) as well as between HI and FEV1 ($r = 0.446$; $p = 0.001$), while ZL-perfusion was not correlated with any outcome parameters.

In conclusion, this study suggests that INL-perfusion and HI are feasible parameters for patient evaluation prior to ELVR. Patients with high INL-perfusion demonstrated a greater improvement of 6MGT, while patients with heterogeneous emphysema benefited from higher FEV1 improvement. A prospective study is needed to confirm these results.

2 Einleitung

2.1 COPD

2.1.1 Epidemiologie

Die chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD) ist eine sehr häufige, weltweit auftretende Erkrankung. Im Jahr 2010 war sie mit über drei Millionen Todesfällen die dritthäufigste globale Todesursache nach ischämischer Herzkrankheit und zerebralem Insult [2, 3]. Die Prävalenz wird in den Vereinigten Staaten auf 6,5 % der Bevölkerung geschätzt [4]. Dabei dürften die tatsächlichen Zahlen noch höher liegen, weil die COPD oft nicht diagnostiziert oder die Todesursache einer Komorbidität zugeschrieben wird.

Während in den Vereinigten Staaten von 1990 bis 2011 bereits ein Rückgang von Prävalenz und Mortalität erkennbar war [4], wird die COPD weltweit nach Vorhersagen noch bis mindestens 2030 zu den häufigsten Todesursachen zählen [5]. Dieser Gegensatz lässt sich dadurch erklären, dass einerseits in den USA durchgeführte Präventionsmaßnahmen Wirkung zeigen. Andererseits führen in Entwicklungsländern die Zunahme des Zigarettenkonsums und insbesondere auch demographische Aspekte zu einer weiteren Ausbreitung der Krankheit, da die Prävalenz mit dem Alter zunimmt und die Lebenserwartung weltweit steigt [6]. Die durch COPD entstehenden Kosten für die Gesundheitssysteme sind enorm. So ergab eine neuere Erhebung für die Vereinigten Staaten Gesamtkosten von schätzungsweise 32,1 Mrd. \$ pro Jahr durch die COPD und deren Folgeerkrankungen [7].

Um die soziale Bedeutung der Krankheit besser einzuschätzen, kann man auf das Konzept der behinderungsbereinigten Lebensjahre (disability adjusted life years, DALY) zurückgreifen. Dieser Wert kombiniert verlorene Lebensjahre und die Zahl an durch Behinderung eingeschränkten Lebensjahren [8]. Nach Vorhersagen wird die COPD im Jahr 2030 die international siebthäufigste Ursache von verlorenen DALY sein [5]. Da es sich um eine prinzipiell vermeidbare Erkrankung handelt, ergibt sich hier ein großes Präventionspotential.

2.1.2 Risikofaktoren

Der mit Abstand wichtigste und am besten belegte Risikofaktor für die Entstehung der COPD ist das Tabakrauchen [9, 10]. Das attributable Risiko durch Rauchen wird mit 61 bis 78 % angegeben [11]. Interindividuell können Auswirkungen und Risiko des Konsums einer bestimmten Zigarettenmenge sehr unterschiedlich sein, allgemein gilt jedoch, dass eine höhere Dosis mit einem höheren Risiko einhergeht. Weltweit rauchen über eine Milliarde Menschen regelmäßig [12]. Allerdings erkranken nicht alle langjährigen Raucher an COPD, da für die Entwicklung der Krankheit auch genetische und immunologische Faktoren eine Rolle zu spielen scheinen [13, 14]. Auch andere inhalative Noxen sind an der Entstehung der COPD beteiligt. Insbesondere in Entwicklungsländern ist die Luftverschmutzung wie beispielweise durch die Verbrennung von Holz oder Biomasse ein weiterer wichtiger Risikofaktor [15]. Die berufsbedingte Exposition gegenüber bestimmten Stäuben kann ebenso zur Entstehung der Erkrankung beitragen.

Asthma bronchiale ist wie die COPD eine obstruktive Atemwegserkrankung. Studien zeigen, dass Asthma bronchiale im Verlauf der Erkrankung in eine COPD übergehen kann [16]. Rezidivierende Atemwegsinfektionen stellen einen weiteren Risikofaktor dar. Auch ein hereditär bedingter Mangel an Alpha-1-Antitrypsin kann über Jahre zu einem Lungenemphysem und der Symptomatik einer COPD führen [17].

2.1.3 Pathophysiologie

Die COPD ist gekennzeichnet durch eine schwere chronische Entzündung der Atemwege und der Lunge. Die Inflammation wird in der Regel durch Tabakrauch ausgelöst, sie läuft im Gegensatz zu einer physiologischen Entzündungsreaktion übersteigert und nicht selbstlimitiert ab. Da nicht alle Raucher an COPD erkranken, wird angenommen, dass die übersteigerte Inflammation Folge einer genetischen Prädisposition ist [18]. Langfristig führt die chronische Entzündung über verschiedenen Mechanismen, die im Folgenden zusammengefasst werden, zum Vollbild der COPD.

Die Progression der Erkrankung ist geprägt von einer Verminderung der Anzahl der kleinen Luftwege [19]. Die verbliebenen kleinen Bronchiolen zeigen darüber hinaus eine entzündliche Wandverdickung und verstopfen mit entzündlichem Sekret. Es folgt eine zunehmende Obstruktion der kleinen Luftwege, die mit einer Ventilationsstörung und der Abnahme der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV1) einhergeht [20].

Durch die Atemwegsobstruktion kommt es zu einer Einschränkung der Expiration mit Überblähung der Lunge und sogenanntem „air trapping“ [21].

Beim Asthma bronchiale besteht ebenfalls eine Atemwegsobstruktion, diese ist jedoch durch eine akute Verengung der Bronchien bedingt, die als Reaktion auf verschiedene Trigger auftritt und unter medikamentöser Therapie zumeist reversibel ist [22]. Die chronische Obstruktion bei COPD ist in der Regel nicht reversibel. Als weiterer Unterschied betrifft Asthma bronchiale die Luftwege jeder Größe, während die COPD sich vor allem auf die kleinen Luftwege und das Lungenparenchym konzentriert [23].

Infolge der chronischen Entzündungsreaktion kommt es zu einer Freisetzung von Zytokinen, einer Störung der mukoziliären Clearance und einem beständigen Umbau des Gewebes. Die resultierende Schädigung der Atemwege führt zu einer bakteriellen Fehlbesiedlung [24]: mit zunehmendem Stadium der COPD verändert sich das natürlicherweise in den Bronchien ansässige Mikrobiom, worauf das Immunsystem des Organismus mit einer weiteren Steigerung der Entzündungsreaktion reagiert [25]. Darüber hinaus kann die Fehlbesiedlung bakteriell bedingte Exazerbationen der COPD auslösen [26].

Die Entzündungsreaktion stört außerdem das Gleichgewicht zwischen Proteasen und Antiproteasen im Gewebe. Es besteht ein Übergewicht an Proteasen, die das Lungengewebe angreifen und langfristig durch Zerstörung der Alveolarsepten zu einem Lungenemphysem führen [23]. Das Emphysem verschlechtert die Atemmechanik weiter und trägt so zur Symptomatik der COPD bei [27]. Abbildung 1 zeigt das Computertomogramm eines Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem.

Auch die pulmonalen Gefäße werden durch die Erkrankung beeinträchtigt und zeigen eine endotheliale Dysfunktion [28, 29]. Bereits früh im Krankheitsverlauf ist ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion in der Lunge nachzuweisen, das bei Progression der Erkrankung zunimmt und den Gasaustausch einschränkt [30].

Die chronische Exposition gegenüber Zigarettenrauch geht mit einer erhöhten Belastung des Lungengewebes durch radikale Sauerstoffspezies einher. Neue Erkenntnisse zeigen, dass es hierdurch unter anderem zunehmend zu einer Störung der DNA-Reparatur, einer vermehrten Apoptose und einer Verminderung des Stammzellvorrats kommt. Es resultieren ein degenerativer Umbau sowie eine beschleunigte Alterung des Lungengewebes [31].



Abbildung 1. Computertomogramm eines Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem. Zu erkennen ist die emphysematöse Zerstörung des Lungengewebes mit Überblähung, Lufteinschlüssen und Bullae. Nur bei Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem ist eine Therapie mit endobronchialen Ventilen sinnvoll. Mit Dank an das Institut für Radiologie der Charité Berlin.

2.1.4 Symptomatik

Die Hauptsymptome der COPD sind Belastungsdyspnoe, chronischer Husten mit Auswurf und zunehmende körperliche Leistungsminderung [27]. Im fortgeschrittenen Verlauf führt die Krankheit zu einer starken Einschränkung der Lebensqualität [32]. Die Symptome können klimaabhängig sein und sind in der Regel morgens am stärksten ausgeprägt. In der Anfangsphase der Krankheit werden sie oft als harmloser Raucherhusten bagatellisiert. Allerdings ist die COPD eine progrediente Erkrankung, die Symptome nehmen schleichend über viele Jahre zu und führen schließlich zu schwerster Luftnot und körperlicher Gebrechlichkeit [33].

Langfristig kann die COPD durch Sauerstoffmangel zu Zyanose sowie durch das Emphysem zu einem Fassthorax führen. Zu den Komplikationen der COPD zählt bei Beteiligung der Lungengefäße die pulmonale Hypertonie und die Rechtsherzinsuffizienz, das sogenannte „Cor pulmonale“ [34, 35]. Weiterhin können im Verlauf Exazerbationen auftreten. Dabei handelt es sich um akute Verschlechterungen des Krankheitsbildes mit systemischer Entzündungsreaktion, die einer intensivierten Therapie bedürfen. Sie treten individuell unterschiedlich häufig und oft im Rahmen von Infektionen der Atemwege auf.

Eine Exazerbation ist unter Therapie prinzipiell reversibel, in fortgeschrittenen Krankheitsstadien kann sie jedoch akut lebensbedrohlich sein [36]. Aufgrund dieser und zahlreichen weiteren systemischen Komplikationen wird die COPD zunehmend als Systemerkrankung wahrgenommen [37].

Früher wurde anhand der klinischen Symptomatik der Patiententypus des „blue bloaters“ mit chronischer Bronchitis vom „pink puffer“ mit Lungenemphysem unterschieden. Da sich gezeigt hat, dass Betroffene in der Regel ein Mischbild zeigen und weitere Manifestationen existieren, wurde diese Einteilung mittlerweile verlassen [38].

2.1.5 Diagnostik

Die Diagnostik stützt sich in erster Linie auf das klinische Bild und die Spirometrie. In der Lungenfunktionsuntersuchung zählt ein Quotient der FEV1 und der forcierten Vitalkapazität (FVC) von $FEV1/FVC < 70\%$ des Solls als Zeichen für eine Atemwegsobstruktion. In Kombination mit klinischen Symptomen kann die Diagnose einer COPD gestellt werden [18]. Die Symptome können unter Umständen bereits deutlich früher auftreten als Veränderungen in der Lungenfunktion. Die Einschätzung der Atemwegsobstruktion mithilfe der FEV1 ist bewusst einfach gewählt, damit die Untersuchung leicht durchzuführen und zu bewerten ist. Diese Vereinfachung führt jedoch auch zu häufigeren falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen [39]. Obwohl die FEV1 in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der COPD eine herausragende Rolle spielt, kann der Parameter nicht alle Aspekte des multifaktoriellen Krankheitsbildes abbilden [40, 41]. Daher sollten auch andere Verlaufsparemeter zur Beurteilung der COPD verwendet werden.

Stadium	FEV1 (% des Solls)
GOLD I	≥ 80
GOLD II	50 – 80
GOLD III	30 – 50
GOLD IV	≤ 30

Tabelle 1. Lungenfunktion bei COPD. FEV1: forcierte Einsekundenkapazität. GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Adaptiert nach [18].

Nach Diagnosestellung wird das Stadium der Erkrankung ermittelt. Dazu wird die Spirometrie nach Tabelle 1 in vier Klassen eingeteilt. Die individuelle Symptomatik wird anhand des COPD Assessment Tests (CAT) oder des modified Medical Research Council Scale (mMRC) eingeschätzt [42]. Zusätzlich wird die Anzahl der Exazerbationen im Vorjahr erfragt. Anhand dieser Kriterien erfolgt nach Tabelle 2 die Einteilung in Gruppe A–D, wobei Gruppe D mit dem höchsten Exazerbationsrisiko einhergeht. [18].

Gruppe	Spirometrie	Exazerbationen im Vorjahr	CAT	mMRC
A	GOLD I oder II	0 oder 1	< 10	0 oder 1
B			≥ 10	≥ 2
C	GOLD III oder IV	≥ 2	< 10	0 oder 1
D			≥ 10	≥ 2

Tabelle 2. Einteilung in Risikogruppen bei COPD. CAT: COPD Assessment Test. mMRC: modified Medical Research Council Scale. Adaptiert nach [18].

Eine Reihe von Parametern und Tests erlaubt eine Einschätzung des Krankheitsbildes und ist für die Verlaufskontrolle von Bedeutung. Typisch für die COPD ist die durch inhalative Bronchospasmolytika kaum reversible Obstruktion, im Gegensatz zur reversiblen Obstruktion beim Asthma bronchiale [21]. Die Obstruktion kann durch eine verminderte FEV1 nachgewiesen werden, die sich durch medikamentöse Bronchospasmolyse nur geringfügig verbessert [18]. Weitere in der Spirometrie nachweisbare Veränderungen sind eine Erhöhung der totalen Lungenkapazität (TLC) und des Residualvolumens (RV) als Zeichen der pulmonalen Überblähung [43]. Ein niedriger Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid (K_{CO}) spricht für eine verminderte Diffusionskapazität und tritt insbesondere bei begleitendem Lungenemphysem auf [44]. Die körperliche Leistungsfähigkeit kann mit dem 6-Minuten-Gehtest (6MGT) oder alternativen Belastungstests eingeschätzt werden [45]. Zur Abschätzung der individuellen Beschwerdesymptomatik werden in der Regel standardisierte Fragebögen wie der mMRC und CAT oder auch der umfassende St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) verwendet [46].

Die Computertomographie (CT) wird zur Beurteilung des Lungenemphysems und zum Ausschluss von Differentialdiagnosen eingesetzt. Außerdem dient sie der Erkennung von

Bronchialkarzinomen, die aufgrund der ähnlichen Risikofaktoren gehäuft bei COPD Patienten auftreten.

Wichtig ist insbesondere bei jungen Patienten, Nichtrauchern oder basal verteiltem Lungenemphysem der Ausschluss eines Alpha-1-Antitrypsinmangels [33]. Dies geschieht über die Bestimmung der Enzymaktivität und einer genotypischen Bestimmung der Mutation im SERPINA1-Gen im Blut. Bei nachgewiesenem Mangel kann eine entsprechende Substitutionstherapie eingeleitet werden [17].

2.1.6 Therapie der COPD

Die COPD ist bisher nicht heilbar, durch die Therapie kann der Verlauf jedoch verlangsamt und die Lebensqualität insgesamt verbessert werden [21]. Die langfristige Verschlechterung der Lungenfunktion und die hohe Mortalität vermag die Behandlung aber nicht zu verhindern [33]. Die wirksamste Therapiemaßnahme ist der konsequente Verzicht auf Nikotinkonsum und das Meiden anderer Noxen. Dies ist auch der einzig kausale Therapieansatz. Der Verlauf der Erkrankung kann durch Rauchverzicht in jedem Krankheitsstadium positiv beeinflusst werden. Daher bilden Programme zur Tabakentwöhnung den Stützfeiler der COPD-Therapie [47, 48]. Eine besondere Rolle kommt dabei den Hausärzten zu, da sie bereits in frühen Krankheitsstadien Kontakt zu den Patienten haben.

Die medikamentöse Therapie ist abhängig vom Krankheitsstadium [18]. Eine Übersicht der Erstlinientherapie ist in Tabelle 3 dargestellt. Darüber hinaus gibt es noch eine Reihe an Medikamenten der zweiten Wahl, die in der individuellen Therapieplanung berücksichtigt werden können. Bei der medikamentösen Therapie handelt es sich um eine symptomatische Therapie, die darauf abzielt, die Symptome der COPD zu behandeln und die Lebensqualität zu bessern. Kausal wird die Krankheit jedoch nicht beeinflusst.

Risikogruppe	Therapie der ersten Wahl
A	Kurzwirksames β_2 -Mimetikum oder Anticholinergikum bei Bedarf
B	Langwirksames β_2 -Mimetikum oder Anticholinergikum
C	Inhalatives Kortikoid und langwirksames β_2 -Mimetikum oder Anticholinergikum
D	Inhalatives Kortikoid und langwirksames β_2 -Mimetikum oder Anticholinergikum

Tabelle 3. Erstlinientherapie der einzelnen Stadien der COPD. Zur Einteilung in die Risikogruppen siehe Tabelle 2. Adaptiert nach [18].

Kurzwirksame **β_2 -Sympathomimetika** wie Salbutamol werden vor allem in frühen Krankheitsstadien verwendet und zählen zur Basistherapie der COPD. Im späteren Krankheitsverlauf greift man vermehrt auf ihre langwirksamen Pendanten wie Formoterol zurück [33]. Diese inhalativen Medikamente erweitern die Bronchien und sollen so die bronchiale Obstruktion mindern. Allerdings entwickelt sich bei der COPD oft eine fixierte Obstruktion, die sich durch Sympathomimetika nur noch eingeschränkt bessern lässt.

Anticholinergika wie Ipratropiumbromid zählen ebenfalls zur Basistherapie der COPD und sind als kurz- und langwirksame Variante verfügbar. Sie reduzieren die bronchiale Obstruktion und senken die Schleimproduktion der Bronchien [21].

Inhalative Glukokortikoide wie Beclomethason mindern die Entzündungsreaktion lokal in den Atemwegen. Ihr Einsatz ist im fortgeschrittenen Krankheitsstadium bei häufigen Exazerbationen sinnvoll [18, 49].

Weitere seltener eingesetzte Medikamente sind **Phosphodiesterase-4-Inhibitoren**, **Theophyllin** und **Carbocystein**.

Ein anderes wichtiges Therapiekonzept ist die pulmonale Rehabilitation. Dabei handelt es sich um einen multidisziplinären Ansatz, der auf Physiotherapie, Ernährungstherapie, psychosozialen Maßnahmen und körperlicher Aktivität aufbaut. Die Rehabilitation kann individuell auf den Patienten abgestimmt werden und berücksichtigt auch die systemischen Komponenten der Erkrankung. Pulmonale Rehabilitation kann die Lebensqualität in allen Krankheitsstadien signifikant verbessern [50]. In fortgeschrittenen Krankheitsstadien mit begleitender Hypoxämie ist eine Langzeittherapie mit Sauerstoff

indiziert. Hierdurch kann die Sauerstoffsättigung im Blut und damit die Versorgung der Organe verbessert werden. Die Maßnahme ist umso wirkungsvoller, je länger sie pro Tag angewendet wird, im Idealfall 16–24 Stunden [33]. Regelmäßig sollten Impfungen gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis*, Influenza- und Varizella-Zoster-Viren durchgeführt werden, da so die Häufigkeit von Exazerbationen gesenkt werden kann [51].

Eine Reihe von weiteren Behandlungsmethoden befindet sich aktuell in der Erprobung. Zwei neue Verfahren, die chirurgische und die endoskopische Lungenvolumenreduktion, werden in den folgenden Abschnitten 2.2 und 2.3 im Detail vorgestellt.

2.1.7 Therapie der akuten Exazerbation

Exazerbationen sind akute Verschlechterungen einer bestehenden COPD. Sie äußern sich durch eine starke Zunahme der Symptomatik. Etwa 50 % der Exazerbationen werden durch bakterielle Infektionen ausgelöst, die häufigsten Erreger sind *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* sowie *Pseudomonas aeruginosa* [26]. Andere Auslöser sind Viren und nichtinfektiöse Ursachen. Schwere Exazerbationen müssen stationär behandelt werden, da sie mit einer hohen Mortalität assoziiert sind [52]. Eine Exazerbation erfordert eine Intensivierung der medikamentösen Therapie. Es werden systemische Glukokortikoide eingesetzt und die inhalative antiobstruktive Therapie intensiviert [53, 54]. Bei Anzeichen einer bakteriellen Infektion sollte frühzeitig eine antibiotische Therapie initiiert werden, bei viralen oder nichtinfektiösen Exazerbationen sind Antibiotika wirkungslos. Eine Ateminsuffizienz mit Hypoxämie wird durch Sauerstoffgabe per Nasensonde oder Gesichtsmaske therapiert. In schweren Fällen, die mit einer Hyperkapnie als Zeichen der Erschöpfung der Atempumpe einhergehen, wird eine nichtinvasive Beatmung (NIV) durchgeführt. Selten kann eine invasive Beatmung mit Intubation und maschineller Atemunterstützung nötig werden. Dieses Verfahren birgt jedoch deutlich höhere Risiken als die NIV [55].

2.2 Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Bereits 1957 wurden von Brantigan und Mueller chirurgische Therapieverfahren bei emphysematöser COPD diskutiert [56]. Aufgrund der damaligen hohen Mortalität konnte sich das Verfahren nicht etablieren. Im Jahr 1994 griffen Cooper et al. die Idee erneut auf und führten die chirurgische Lungenvolumenreduktion (lung volume reduction surgery, LVRS) ein [57]. Es handelt sich um ein palliatives Therapiekonzept, das ausschließlich bei COPD-Erkrankungen mit hochgradigem Emphysem durchgeführt wird. Bei den häufigeren COPD-Formen ohne ausgeprägtes Emphysem ist sie nicht indiziert. Besonders stark zerstörte Lungenabschnitte werden chirurgisch reseziert. Dadurch bleibt mehr Raum für weniger betroffenes Lungengewebe, eine bestehende Hyperinflation kann vermindert und die Atemmechanik verbessert werden [58, 59].

In einer multizentrischen randomisierten Studie konnte eine Steigerung der Belastbarkeit, Lebensqualität und Atemmechanik gegenüber rein medikamentöser Therapie nachgewiesen werden. Die Behandlung zeigte jedoch auch eine mit dem Eingriff verbundene erhöhte Mortalität [60]. In einer Subgruppenanalyse wurden als optimale Zielgruppe Patienten mit niedriger Belastbarkeit vor dem Eingriff und auf die Oberlappen konzentriertem Emphysem identifiziert. Andere Patientengruppen zeigten ebenso langfristige Therapieerfolge, allerdings auch eine deutlich erhöhte Mortalität in den ersten Wochen nach dem Eingriff [61]. In einer neueren Studie wurde zusätzlich eine Minderperfusion der Oberlappen in der Szintigraphie als Selektionskriterium für die LVRS diskutiert [62].

Aufgrund der erhöhten operativen Mortalität wird die LVRS bis heute nur zurückhaltend eingesetzt [63]. Die Therapieoption sollte jedoch nicht außer Acht gelassen werden, da sie bei korrekter Patientenselektion die Lebensqualität deutlich verbessern kann [64]. In Zukunft könnten Fortschritte in der minimal-invasiven Chirurgie zu einer weiteren Senkung der Mortalität und breiteren Anwendung der LVRS führen.

2.3 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen

2.3.1 Durchführung

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen (ELVR) wurde in den letzten Jahren eingeführt. Sie wurde mit dem Ziel entwickelt, die positiven Effekte der LVRS mit einem weniger invasiven Verfahren zu erreichen, um die mit der Intervention verbundene Mortalität zu senken. Es ist kein operativer Eingriff erforderlich, die ELVR kann mithilfe einer interventionellen Bronchoskopie durchgeführt werden. Wie schon ihr chirurgisches Pendant, die LVRS, eignet sich auch die ELVR nur für Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem.

Nach Patientenselektion und Auswahl eines geeigneten Ziellappens (ZL) werden die Patienten für die Bronchoskopie sediert. Je nach individueller Anatomie werden Silikonventile mithilfe von Zuführbestecken in die Subsegment-, Segment- oder Lappenbronchien platziert [65]. Die Ventile öffnen nur während der Ausatmung, sodass die Luft aus dem entsprechenden Lungenlappen entweichen, während der Einatmung jedoch nicht mehr einströmen kann (Abbildung 2).

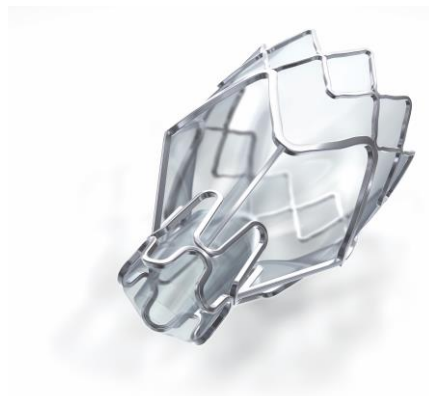


Abbildung 2. Ein Zephyr® Ventil zur ELVR. Das Ventil lässt Luft aus dem Lungenlappen herausströmen, blockiert aber den Lufteinstrom. © Pulmonx Corporation, Redwood, USA. Mit freundlicher Genehmigung.

In ersten Studien wurde versucht, mehrere Lungenlappen unvollständig durch Ventile zu okkludieren. Aufgrund von schlechteren Ergebnissen mit dieser Methode ist man jedoch mittlerweile dazu übergegangen, einen einzelnen Lungenlappen durch Ventileinlagen in

alle Segmente vollständig zu okkludieren [66, 67]. Durch die Ventileinlage wird eine Volumenreduktion oder im Idealfall eine Atelektase des ZL erreicht, in der Folge ändern sich die Volumenverhältnisse und die Atemmechanik. Abbildung 3 zeigt die CT eines Patienten vor und nach Ventilimplantation. Eine Volumenreduktion von mindestens 350 ml wurde in mehreren Studien als erfolgreiches Ergebnis gewertet [68–70]. Die Ventile verbleiben in den Bronchien, da die Volumenreduktion nur durch die Okklusion des Lungenlappens aufrechterhalten wird.

Wegen des Komplikationsrisikos wird die Intervention in der Regel während eines stationären Aufenthalts durchgeführt. Die Ventileinlage ist reversibel, beim Auftreten von Komplikationen oder Ausbleiben eines Therapieerfolges können die Ventile mithilfe einer erneuten Bronchoskopie entfernt werden.

A. Vor Ventilimplantation



B. Nach Ventilimplantation



Abbildung 3. Computertomographie vor und nach Ventilimplantation. Die Ventilimplantation erfolgte in den linken Unterlappen. Beide Aufnahmen entsprechen annähernd der gleichen Schnittebene, die Ventile sind nicht sichtbar. Es hat sich eine Vollatelektase gebildet, der linke Unterlappen ist nach Ventilimplantation nicht mehr abzugrenzen. An seiner ehemaligen Position befindet sich der linke Oberlappen. In der Folge kommt es zu einem Zwerchfellhochstand, einer Mediastinalverlagerung und einer Verschiebung der übrigen Lungenlappen. Mit Dank an das Institut für Radiologie der Charité Berlin.

2.3.2 Patientenselektion

2.3.2.1 Grundlagen

Da von der ELVR nur ein kleiner Patiententeil profitiert, ist eine sorgfältige Auswahl der Patienten von hoher Bedeutung [65]. Prinzipiell handelt es sich bei der ELVR um ein palliatives Therapiekonzept, welches sich noch in der klinischen Erprobung befindet. Es wird nur in weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien und nach Ausschöpfen aller klassischen Therapieoptionen angewendet. Nikotinabstinenz ist ein wichtiges Auswahlkriterium, da Rauchen die Erfolgsquote schmälert und das Komplikationsrisiko erhöht. Schwere Komorbiditäten wie maligne Erkrankungen schließen eine Behandlung aus. Weitere aktuell diskutierte Auswahlkriterien sind die Lungenperfusion, die Emphysemheterogenität der Ausschluss von Patienten mit kollateraler Ventilation (collateral ventilation, CV) [70].

Für jeden Kandidaten sollte eine individuelle Abwägung anhand von Belastbarkeit, Lungenfunktion und Bildgebung inklusive Ventilations- und Perfusionsszintigraphie erfolgen. Auch die Auswahl des ZL sollte interdisziplinär und auf Basis von bildgebenden und funktionellen Untersuchungen getroffen werden. Ein allgemein etabliertes Vorgehen zur Auswahl des ZL besteht aktuell noch nicht.

2.3.2.2 Kollaterale Ventilation

CV ist definiert als direkter Luftfluss von einem Lungenlappen zum nächsten unter Umgehung des Tracheobronchialbaums [71]. Bei betroffenen Patienten grenzen die interlobären Fissuren die Lungenlappen nur unvollständig voneinander ab, sodass Parenchymbrücken entstehen, über die Luft in den anliegenden Lappen übergeleitet werden kann. Der histologische Aufbau dieser Parenchymbrücken ist noch nicht geklärt, möglicherweise sind Lambert- und Martin-Kanäle an der CV beteiligt [72]. CV ist ein physiologisches Phänomen, das sowohl bei Emphysem-Erkrankten als auch bei Gesunden auftritt [73].

CV zählt als eine Ursache für Therapieversagen der ELVR. Grund dafür ist, dass die behandelten Lungenlappen trotz der Ventileinlage nicht von der Luftzufuhr abgeschnitten werden können und sich daher keine Atelektase ausbildet. Je nach Ausprägung der CV kann die Volumenreduktion sogar vollständig ausbleiben. Daher wird die Atemmechanik kaum verbessert, die Therapie bleibt ohne Wirkung. Eine post-hoc Analyse der VENT-

Studie zeigte, dass Patienten ohne CV eine signifikant höhere Steigerung der FEV1 gegenüber Patienten mit CV zeigten (16,2 % vs. 2,0 %) [65]. Auch in der EuroVENT-Studie und der Chartis-Studie profitierten Patienten ohne CV deutlich mehr von der Therapie [68, 74]. Eine neuere randomisierte verblindete Studie zeigte nach Ausschluss von Patienten mit CV sehr gute Ergebnisse [75], sodass eine Ventiltherapie nur noch bei negativer CV empfohlen werden kann.

Es existieren zwei verschiedene Methoden, um CV zu detektieren. Erfahrene Radiologen können visuell in der CT-Aufnahme komplette von inkompletten Fissuren zwischen den Lungenlappen unterscheiden. Inkomplette Fissuren sind dabei ein Zeichen für CV [71]. Als Alternative existiert ein klinischer Test, das sogenannte Chartis™ System (Pulmonx Corporation, Redwood City, USA). Bei diesem Verfahren wird während einer Bronchoskopie ein Katheter in den fraglichen Lappenbronchus eingeführt und dieser Bronchus mit einem Ballon okkludiert. Daraufhin wird ein Unterdruck in dem Katheter erzeugt und der Luftstrom beobachtet. Ein persistierender Luftstrom aus dem Lungenlappen spricht für CV [68]. Beide Verfahren haben in Studien vergleichbare Resultate gezeigt [69, 76], sodass keine Empfehlung für eine bestimmte Vorgehensweise ausgesprochen werden kann. Nachteil des CT-Verfahrens sind die subjektive Einschätzung und die Strahlenbelastung, während das Chartis™-Verfahren eine zusätzliche invasive Untersuchung erfordert und bei manchen Patienten schwierig durchzuführen ist.

2.3.2.3 Lungenperfusion

Die Lungenperfusion kann mithilfe einer Perfusionsszintigraphie visualisiert werden. Dazu wird dem Patienten mit ^{99m}Techneium markiertes Albumin intravenös verabreicht. Die Verteilung des Albumins im Blutstrom der Lunge wird dann per Thoraxaufnahme mit einer Gammakamera sichtbar gemacht [77]. Ein alternatives neueres Verfahren ist die Einzelphotonen-Emissionscomputertomographie (SPECT), welche dreidimensionale Darstellungen der Perfusion ermöglicht [78]. Etabliert ist die Perfusionsszintigraphie zur Diagnostik einer Lungenarterienembolie. Aber auch die COPD zeigt deutliche Auswirkungen auf die Lungenperfusion: die Krankheit führt früh zur Minderperfusion bestimmter Lungenabschnitte und einem unausgeglichene Ventilations-Perfusions-Verhältnis [79]. Aufgrund dieser Sensitivität wird die Perfusionsszintigraphie

routinemäßig zur Evaluation der Lungenperfusion und zur Auswahl des ZL vor LVRS oder ELVR durchgeführt.

Möglicherweise kann die Lungenperfusion in der Voruntersuchung auch Informationen über den Therapieerfolg liefern. Für die LVRS gibt es Hinweise, dass eine verminderte Perfusion der Oberlappen zu einem verbesserten Ergebnis führt [62, 80]. Kürzlich wurde in einer Studie präsentiert, dass auch bei ELVR niedrige Perfusion des ZL ein besseres Therapieergebnis vorhersagt [81]. Die Rolle der Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lappens (INL) wurde bisher noch nicht untersucht.

2.3.2.4 Emphysemheterogenität

Ein weiteres diskutiertes Kriterium zur Patientenselektion ist die Emphysemheterogenität. Dabei bezeichnet ein homogenes Emphysem ein auf die Lungenlappen der entsprechenden Seite gleichmäßig verteiltes Emphysem. Ein heterogenes Emphysem beschreibt dagegen ein auf einen Lungenlappen konzentriertes Emphysem, während der andere Lungenlappen derselben Seite weniger betroffen ist.

Die Bestimmung der Emphysemheterogenität erfolgt anhand einer CT-Aufnahme des Thorax. Zur Interpretation des CT-Bildes stehen jedoch verschiedene Methoden zur Verfügung. Die NETT-Studie sowie weitere Arbeiten ließen die CT-Aufnahmen von einem Team aus Radiologen visuell auswerten und in Heterogenitäts-Klassen einteilen [60, 75]. Diese Expertenanalyse ist einfach durchzuführen, führt aber zu subjektiven und nicht sicher wiederholbaren Ergebnissen. Aus diesem Grund werden zunehmend automatisierte Methoden angewandt, die zu objektiveren Ergebnissen führen: Mithilfe eines Computerprogramms wird der Anteil der Voxel eines Lungenlappens berechnet, der unter einem bestimmten Grenzwert (-900 bis -950 Hounsfield Einheiten) liegt. Dieser Wert, der sogenannte Emphysem score (ES), gibt den Anteil des von Emphysem zerstörten Gewebes am Lungenlappen an. Es werden verschiedene Verfahren angewandt, um aus dem ES die Emphysemheterogenität zu berechnen. Am weitesten verbreitet hat sich die Methode, auf der entsprechenden Lungenseite die Differenz zwischen ES des Ober- und Unterlappens zu berechnen. Diese Differenz wird als Heterogeneity Index (HI) bezeichnet [65, 68, 74]. Es wird der Absolutbetrag verwendet, der HI kann definitionsgemäß nicht negativ sein. Ein hoher HI spricht für ein heterogenes Emphysem, während ein niedriger HI ein eher homogenes Emphysem vermuten lässt.

Die VENT-Studie schlug als Grenzwert für heterogenes bzw. homogenes Emphysem den Median des HI in ihrer Studienpopulation von 15 % vor [65].

Ob der HI den Behandlungserfolg der Ventiltherapie vorhersagen kann, wird derzeit kontrovers diskutiert. In der VENT-Studie schnitten Patienten mit heterogenem Emphysem ($HI > 15\%$) in FEV1 und 6MGT deutlich besser ab als Patienten mit $HI < 15\%$ [65]. In neueren Studien zeigten sich jedoch kein besseres Ergebnis bei Patienten mit heterogenem Lungenemphysem [74, 82]. Die BeLieVeR-HiFi-Studie untersuchte nur Patienten mit heterogenem Lungenemphysem und zeigte gute Ergebnisse, die jedoch auch auf den Ausschluss von Patienten mit CV zurückzuführen sein könnten [75]. Derzeit werden die Ergebnisse der ELVR bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem in einer prospektiven randomisierten Studie untersucht [70].

2.3.3 Ergebnisse der ELVR

Die erste größere Studie, in der die ELVR untersucht wurde, war die VENT-Studie im Jahr 2010. Sie zeigte eine signifikante, aber klinisch geringe Besserung der Lungenfunktion und Belastbarkeit nach der Therapie [65]. Mit diesem Ergebnis konnte sie die hohen Erwartungen an die ELVR nicht erfüllen. In einer Subgruppenanalyse wurde festgestellt, dass der geringe Therapieerfolg möglicherweise auf den fehlenden Ausschluss von Patienten mit homogenem Lungenemphysem und CV zurückzuführen war. In weiteren Studien konnten unter Berücksichtigung dieser Aspekte durch verbesserte Patientenselektion die Erfolgsquoten gesteigert werden [68, 74]. Die kürzlich veröffentlichte BeLieVeR-HiFi-Studie war eine randomisierte, verblindete und kontrollierte Studie, die Patienten mit homogenem Emphysem und CV ausschloss. Sie zeigte eindruckliche Ergebnisse und verdeutlicht das Potential der ELVR bei sorgfältiger Patientenselektion [75]. Noch bessere Ergebnisse erzielte jüngst die kontrollierte STELVIO-Studie, die Patienten mit CV mittels ChartisTM-Untersuchung identifizierte und ausschloss [83]. Auch in einer Langzeituntersuchung blieben die positiven Auswirkungen der ELVR bestehen [84]. Die Ergebnisse ausgewählter Studien zur ELVR sind in Tabelle 4 dargestellt. Es sind weitere Studien nötig, um die Selektionskriterien zu optimieren, die Ergebnisse zu evaluieren und einen Vergleich zur LVRS zu ermöglichen.

Studie	Jahr	n ³	FEV1 (%) ⁴	6MGT (m)	SGRQ (Punkte)
VENT [65]	2010	220	+4,3 ^{Mi}	+9,3 ^{Med}	-2,8 ^{Mi}
Euro-VENT [74]	2012	111	+7 ^{Mi}	+15 ^{Mi}	-5 ^{Mi}
Chartis [68] ¹	2013	51	+16 ^{Mi}	+24 ^{Mi}	-10 ^{Mi}
Pizarro et al. [85] ¹	2014	24	+15,3 ^{Mi}	+67,4 ^{Mi}	keine Angabe
BeLieVeR-HiFi [75] ^{1, 2}	2015	25	+8,8 ^{Med}	+25 ^{Med}	-4,4 ^{Med}
STELVIO [83] ¹	2015	34	+20,9 ^{Mi}	+60 ^{Mi}	keine Angabe

Tabelle 4. Überblick über ausgewählte Studien zum Therapieerfolg der ELVR. Die Vergleichbarkeit ist bei unterschiedlichen Einschlusskriterien und Angabe der Ergebnisse als Mittelwert oder Median eingeschränkt. ^{Mi}Ergebnisse als Mittelwert. ^{Med}Ergebnisse als Median. ¹Ausschluss von kollateraler Ventilation. ²Ausschluss von homogenem Lungenemphysem. ³Nur Interventionsgruppe. ⁴Angabe als relative prozentuale Steigerung zum Ausgangswert. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

2.3.4 Komplikationen der ELVR

In allen Studien zeigte sich eine deutlich erhöhte Komplikationsrate verglichen mit der Kontrollgruppe. Zu den häufigsten Komplikationen zählt ein postinterventioneller Pneumothorax [71]. Dieser bildet sich wahrscheinlich aufgrund von Scherkräften, die durch die Volumenreduktion auf die Lunge wirken. In der Regel tritt er innerhalb von wenigen Tagen nach Ventilimplantation auf. Je nach klinischer Ausprägung kann eine Spontanheilung abgewartet, eine Thoraxdrainage gelegt oder auch die Ventile entfernt werden [86]. Eine erste Studie weist darauf hin, dass die Inzidenz eines Pneumothorax durch strenge Bettruhe nach dem Eingriff deutlich gesenkt werden könnte [87]. Weitere häufigere Komplikationen der Ventilimplantation sind Exazerbationen der COPD, Hämoptysen, Pneumonien und die Bildung von Granulationsgewebe [65]. Außerdem können die Ventile dislozieren oder ausgehustet werden, wodurch ein bereits erreichter Therapieerfolg wieder verloren geht.

Das Auftreten einer Komplikation kann zur Explantation der Ventile zwingen und akut zu einer deutlichen Verschlechterung des Gesundheitszustandes führen. Daher ist vor der Therapie eine sorgfältige Abschätzung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses notwendig.

2.3.5 Überblick über alternative Verfahren

Neben der ELVR mit Ventilen wurden alternative Verfahren zur Volumenreduktion entwickelt, die ebenfalls während einer Bronchoskopie durchgeführt werden können. Auch sie befinden sich noch in der klinischen Erprobung. Möglicherweise kommen sie bei Patienten mit Ausschlusskriterien zur Ventilimplantation in Betracht. Die ELVR mit Ventilen ist jedoch das bis heute am häufigsten angewendete und am ausführlichsten untersuchte Verfahren. Einige alternative Methoden werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Bronchialkleber werden während der Bronchoskopie in die Segmentbronchien appliziert und führen zu einer irreversiblen Verklebung derselben, sodass das angeschlossene Lungengewebe von der Ventilation abgeschnitten wird und sich eine Atelektase ausbildet. In Studien zeigten sich positive Ergebnisse [88]. Ein Nachteil ist die fehlende Reversibilität des Eingriffs. Aktuell hat der Hersteller des Verfahrens den Vertrieb eingestellt, sodass es zurzeit nicht verfügbar ist.

Bei der **Thermoablation** wird durch lokale Besprühung mit heißem Wasserdampf eine Entzündungsreaktion mit Verschluss der Atemwege ausgelöst. Der Eingriff ist ebenfalls nicht reversibel, aber möglicherweise auch bei CV erfolgreich [89].

Spiralen werden ähnlich wie Ventile in die Bronchien eingesetzt. Sie ziehen sich und das umgebende bronchiale Gewebe zusammen und führen so zu einer Volumenreduktion. Möglicherweise zeigen sie auch bei Patienten mit CV positive Ergebnisse. Auch die Implantation von Spiralen ist irreversibel [90].

2.4 Herleitung der Fragestellung

Die COPD ist eine weit verbreitete, schwerwiegende Erkrankung, deren Therapie sich insbesondere in fortgeschrittenen Stadien als sehr kompliziert erweist. Die ELVR könnte sich zu einer neuen Therapiemöglichkeit bei fortgeschrittener emphysematöser COPD entwickeln. Sie zeigte in ersten Studien Erfolg versprechende Ergebnisse. Allerdings fällt der Therapieerfolg der ELVR individuell sehr unterschiedlich aus: Während einige der Patienten sehr stark von der Intervention profitieren, zeigen andere kein Ansprechen. So konnte in der ersten großen Studie zu ELVR, die noch ohne Kenntnis von wichtigen Selektionskriterien durchgeführt wurde, im Durchschnitt nur ein klinisch unbedeutender Therapieerfolg nachgewiesen werden, da einige Patienten kein klinisches Ansprechen zeigten [65]. Weil die ELVR mit dem Risiko von schweren Komplikationen einhergeht, ist es von großer Bedeutung, bereits vor der Intervention festzustellen, welche Patienten Aussicht auf einen Therapieerfolg haben und daher zur Ventilimplantation geeignet sind und welche nicht. Patienten ohne Aussicht auf Ansprechen sollten alternative Verfahren empfohlen werden.

Die Kriterien zur Patientenselektion konnten in den letzten Jahren deutlich verbessert werden. So hat sich gezeigt, dass Patienten mit CV zwischen ZL und benachbarten Lungenlappen nicht auf die Therapie ansprechen [68, 74]. Auch erfolgt die Ventilimplantation mittlerweile in der Regel unilateral mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion des behandelten Lappens [66, 67]. Dennoch bleibt das Therapieergebnis sehr variabel, sodass weitere Kriterien zur Patientenselektion dringend benötigt werden. Ob Patienten mit heterogenem Lungenemphysem bessere Therapieresultate zeigen, ist Gegenstand aktueller Studien und lässt sich noch nicht sicher beantworten. Bislang gibt es keine Studien zur Perfusion des INL, ihr Einfluss auf das Therapieergebnis ist daher ebenfalls unklar.

In dieser Arbeit wurden folgende Fragestellungen untersucht, um mögliche Kriterien zur Patientenselektion identifizieren zu können und die Veränderungen durch ELVR besser klassifizieren zu können:

- 1) Zeigt die Perfusion des ZL und des INL einen Einfluss auf den Therapieerfolg?
- 2) Zeigt die Emphysemheterogenität einen Einfluss auf den Therapieerfolg?
- 3) Wie ist der Therapieerfolg der ELVR nach Ausschluss von CV?
- 4) Welche Veränderungen der Lungenlappenvolumina zeigen sich durch ELVR?

3 Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Wir führten eine retrospektive Analyse aller verfügbaren Patienten durch, die im Zeitraum von September 2010 bis Juli 2014 am Charité Campus Virchow Klinikum mittels ELVR therapiert wurden. Die Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin hat dieser Studie zugestimmt (EA1/064/12). Von der Analyse ausgeschlossen wurden entsprechend folgenden Kriterien Patienten mit:

- Positiver CV im ZL oder INL, detektiert mit dem Chartis™ System
- Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
- Fehlender Vor- oder Nachuntersuchung
- Ventilimplantation in den Mittellappen
- Implantation von Ventilen in mehrere Lungenlappen

3.2 Ventiltherapie

Die ELVR wurde im Rahmen eines Studienprotokolls durchgeführt. Die Patienten litten unter hochgradiger emphysematöser COPD mit Ausschöpfung aller konservativen Therapieoptionen. Einschlusskriterien für die Durchführung der ELVR waren: Alter über 40 Jahre, Diagnose einer COPD mit einer FEV1 < 45 % des Solls sowie Nikotinkarenz seit mindestens drei Monaten (Nachweis über einen HbCO-Spiegel < 2 %). Nicht durchgeführt wurde die Ventilimplantation bei Patienten mit Zeichen einer akuten Infektion, einem Myokardinfarkt in den vergangenen sechs Monaten sowie bei schweren Begleiterkrankungen (maligne Erkrankungen, ausgeprägte Bronchiektasie, Asthma bronchiale, pulmonale Hypertonie, Lungenfibrose). Präinterventionell erfolgte eine Untersuchung mit Bodyplethysmographie, klinischen Tests, CT sowie Perfusions- und Ventilationsszintigraphie der Lunge. Weiterhin erhielten die Patienten eine Chartis™-Untersuchung zum Ausschluss von CV. Patienten ohne Kontraindikationen aus dieser Voruntersuchung wurden durch den Studienleiter ausführlich über die Therapie aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis. Ein Team aus Pneumologen und Radiologen wählte anhand der Untersuchungsergebnisse den geeignetsten ZL für die Intervention aus. Dabei wurde primär anhand der CT der Lungenlappen mit dem

höchstgradigen Emphysem ausgewählt. Bei mehreren Lungenlappen mit ähnlicher Emphyseausprägung wurden Lungenlappen mit niedriger Perfusion bevorzugt. Nur bei negativer CV erfolgte die Ventilimplantation in den so ermittelten Lungenlappen, bei Nachweis von CV wurde ein alternativer Lungenlappen gewählt.

Zur Ventilimplantation erfolgte die stationäre Aufnahme der Patienten. In Sedierung wurden per flexiblem Endoskop mehrere Silikonventile (Zephyr, Pulmonx, USA) in die Bronchien implantiert, um eine vollständige Okklusion des ZL zu erreichen. Nach Intervention erhielten die Patienten für fünf Tage eine antibiotische Prophylaxe, eine Thromboseprophylaxe sowie zwei Röntgenthoraxaufnahmen zum Ausschluss eines Pneumothorax. Ab Oktober 2012 wurden den Patienten zusätzlich aufgrund des hohen Pneumothoraxrisikos postinterventionell 48 Stunden strenge Bettruhe und bei Bedarf Codein-Tropfen gegen Husten verordnet.

Etwa 3 Monate nach Ventilimplantation erfolgte eine Nachuntersuchung mit erneuter Bodyplethysmographie, klinischen Tests und CT, um das Ansprechen zu beurteilen. Bei ausbleibendem Therapieerfolg wurde eine Ventilexplantation oder -reimplantation in Betracht gezogen und mit den Patienten besprochen. Alle Untersuchungen wurden am Charité Campus Virchow Klinikum durchgeführt.

3.3 Datenerhebung

Die retrospektive Datenerhebung beinhaltete Informationen aus den Patientenakten, Bronchoskopiebefunden und Arztbriefen. Dabei wurden sowohl Parameter aus der Voruntersuchung als auch aus der Nachuntersuchung verwendet. Fehlte die Vor- oder Nachuntersuchung komplett, erfolgte der Ausschluss von der Auswertung (siehe Abschnitt 3.1). Fehlten nur einzelne Untersuchungsdaten, so wurde der Patient nur von Untersuchungen, in welche die fehlenden Testergebnisse einfließen, ausgenommen.

Als Voruntersuchung wurde immer die erste Voruntersuchung vor der ersten Intervention verwendet. Teilweise erfolgten bei den Patienten mehrfache Ventilimplantationen im Beobachtungszeitraum. In diesem Fall wurde als Verlaufskontrolle die erste vorhandene Untersuchung nach der letzten Ventilimplantation gewählt, um die erneute Intervention mitbeurteilen zu können. Allerdings ergab sich daher in diesen Fällen ein Zeitabstand zwischen Vor- und Nachuntersuchung von mehr als drei Monaten.

Folgende Daten wurden erhoben:

3.3.1 Lungenfunktion (Vor- und Nachuntersuchung)

- FEV1
- RV
- TLC
- Vitalkapazität (VC)
- Kohlenmonoxid-Transferfaktor (T_{LCO})
- Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient (K_{CO})

Die Untersuchungen erfolgten vor und nach einer inhalativen Bronchospasmolyse mit Salbutamol 400 µg. Da der Datensatz der Untersuchungen nach Bronchospasmolyse nicht vollständig war, wurden für die Auswertung nur die Ergebnisse vor Bronchospasmolyse verwendet. Die weiteren Berechnungen erfolgten mit den prozentualen Anteilen am Sollwert.

3.3.2 Klinische Parameter (Vor- und Nachuntersuchung)

- Distanz im 6MGT
- Total Score des SGRQ
- Summe des CAT

Die 6MGT-Untersuchungen wurden allesamt in der gleichen Umgebung der pneumologischen Ambulanz des Charité Campus Virchow Klinikums durchgeführt. Die Erhebung von SGRQ und CAT erfolgte mittels standardisierter Fragebögen [46, 91].

3.3.3 Informationen zur Ventiltherapie

- Datum und ZL der Intervention
- Alter bei Intervention
- Geschlecht
- Anzahl der „pack years“
- Body-Mass-Index (BMI)

3.3.4 Perfusionsszintigraphie

Bei den Patienten erfolgte vor der ELVR eine Ventilations- und Perfusionsszintigraphie der Lunge. Zur Bildaufnahme wurde ein kombiniertes System mit SPECT und konventioneller CT (Symbia TruePoint T6, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) verwendet. Für die Ventilationsszintigraphie inhalierte der Patient vor der Bildaufnahme mit ^{99m}Tc markiertes Gas. Für die Perfusionsszintigraphie wurde mit ^{99m}Tc markiertes Albumin als Tracer intravenös appliziert. Der Tracer verteilte sich je nach lokaler Perfusion im Lungengewebe. Die Verteilung wurde dann mithilfe einer Gammakamera aufgenommen. Für die weitere Auswertung wurde nur die Perfusionsszintigraphie und nicht die Ventilationsszintigraphie verwendet.

Mithilfe des SPECT-Systems können dreidimensionale Visualisierungen der Lungenperfusion erstellt werden. Allerdings waren zur Zeit der Auswertung noch keine Softwarelösungen etabliert, die anhand der dreidimensionalen Aufnahmen die Traceranreicherung quantifizieren können, sodass zur Auswertung nur die planaren Summationsaufnahmen verwendet wurden (siehe auch Abbildung 4). Grundlage der weiteren Berechnungen bildete die Traceranreicherung im geometrischen Mittel zwischen anteriorer und posteriorer Ansicht.

Jede Lungenseite wurde kraniokaudal in drei gleich große Felder geteilt (Ober-, Mittel- und Unterfeld). Für jedes dieser Felder erfolgte die Berechnung der dortigen Traceranreicherung im geometrischen Mittel. Diese wurde dann ins Verhältnis zur gesamten Traceranreicherung beider Lungen gesetzt. Der berechnete Wert entspricht der prozentualen Perfusion des jeweiligen Feldes als Anteil an der gesamten Lungenperfusion. Beispiele mit entsprechenden Werten sind in Abbildung 4 dargestellt.

Wie bereits in einer anderen Studie beschrieben [81], wurde die Perfusion des Oberfeldes als Surrogatmarker für die Perfusion des Oberlappens und die Perfusion des Unterfeldes als Surrogatmarker für die Perfusion des Unterlappens verwendet. Die Perfusion des Mittelfeldes wurde nicht weiter genutzt.

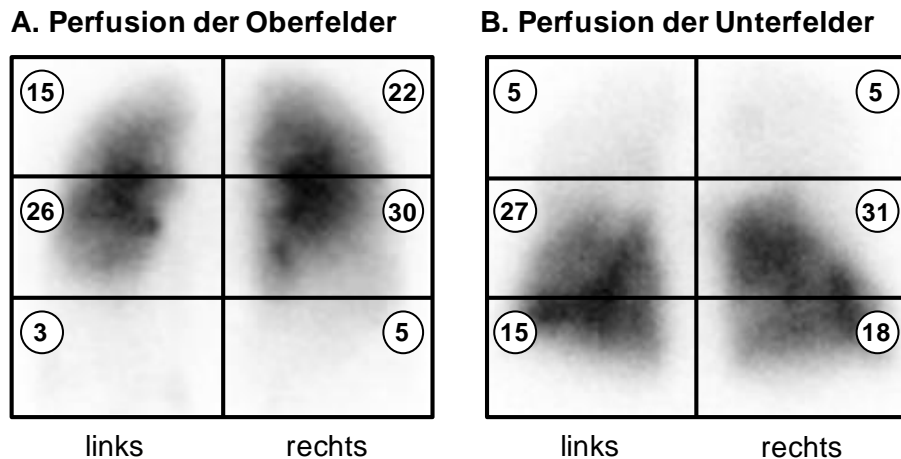


Abbildung 4. Beispiele verschiedener Perfusionszintigraphien. Jede Lungenseite wurde zur Quantifizierung in drei Felder geteilt. Die Ziffern geben die prozentuale Traceranreicherung des jeweiligen Lungenfeldes an. Die Ansicht ist von dorsal, die Berechnung der Traceranreicherung erfolgte jedoch im geometrischen Mittel. Mit Dank an die Klinik für Nuklearmedizin der Charité Berlin. **A.** Deutliche stärkere Perfusion der Oberfelder. **B.** Deutlich stärkere Perfusion der Unterfelder.

3.3.5 Computertomographie

Die Patienten erhielten vor und drei Monate nach Ventiltherapie eine CT-Untersuchung. Die Untersuchung erfolgte ohne intravenöses Kontrastmittel. Es fand jeweils eine Aufnahme in tiefer Inspiration und eine in tiefer Expiration statt. Für die weitere Analyse wurde nur die Aufnahme in Inspiration verwendet. Die Auswertung erfolgte semiautomatisch durch die Software MeVisPulmo3D v3.42 (Fraunhofer MeVis, Bremen, Deutschland). Die Software ermittelte anhand des Verlaufes der Lungenfissuren die Lage und Begrenzungen der einzelnen Lungenlappen. Diese Einteilung wurde manuell nachkontrolliert. Für jeden Lungenlappen wurde das Lappenvolumen vor und nach Ventilimplantation bestimmt. Darauf aufbauend erfolgte die Berechnung der Volumenreduktion im ZL als Differenz des Ziellappenvolumens vor und nach ELVR.

Darüber hinaus ermittelte die Software für jeden Lungenlappen den ES. Dieser ist definiert als der prozentuale Anteil von Voxeln kleiner -950 Hounsfield Einheiten an allen Voxeln des entsprechenden Lappens. Der ES kann interpretiert werden als prozentualer Anteil des Lungenlappens, der von Emphysem zerstört ist.

Anhand des ES erfolgte die Berechnung des HI: Dieser wurde definiert als die Differenz zwischen ES des Oberlappens und ES des Unterlappens. Der Mittellappen wurde nicht

in die Berechnung einbezogen. Ein hoher HI spricht für eine heterogene Verteilung des Emphysems, während ein niedriger HI ein eher homogen verteiltes Emphysem vermuten lässt. Dieses Vorgehen zur Berechnung des HI wurde bereits in mehreren Publikationen beschrieben [65, 74]. Es ergeben sich für jeden Patienten jeweils ein HI der rechten und der linken Lunge, von Interesse ist jedoch der HI der therapierten Seite. Daher wird im Folgenden der HI der behandelten Seite als HI bezeichnet. Beispiele für verschiedene HI sind in Abbildung 5 dargestellt.

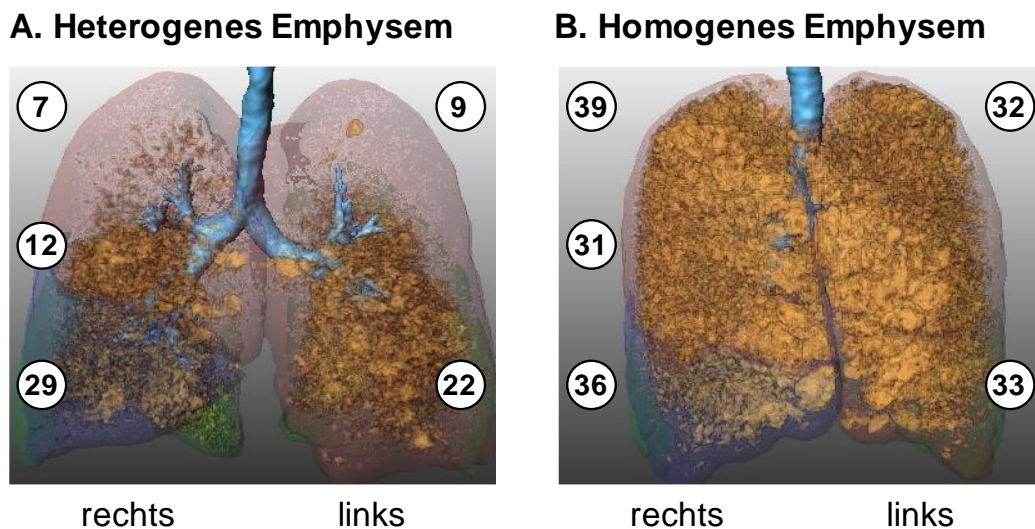


Abbildung 5. Beispiele für die Heterogenität des Lungenemphysems. Braun markiert ist emphysematisches Gewebe mit Voxeln kleiner -950 Hounsfield Units. Die Ziffern bezeichnen den prozentualen Anteil des Emphysems am jeweiligen Lungenlappen. Visualisierung durch MeVisPulmo3D. Mit Dank an das Institut für Radiologie der Charité Berlin. **A.** Heterogenes Emphysem der Unterlappen (HI links: 13 %) **B.** Homogenes Emphysem (HI links: 1 %).

3.4 Auswertung

3.4.1 Therapieerfolg

Als Verlaufsparemeter wurden folgende Werte definiert: FEV1, RV, VC, Distanz im 6MGT sowie der Total Score des SGRQ. Zur Einschätzung der Veränderungen dieser Parameter durch die ELVR wurden die absoluten und prozentualen Veränderungen der Werte zwischen Vor- und Nachuntersuchung berechnet. Anschließend erfolgte eine Korrelationsanalyse, um die Veränderungen der Verlaufsparemeter untereinander auf Wechselwirkungen zu untersuchen. Zur Beurteilung des Therapieerfolgs wurden die

Verlaufsparemeter auf signifikante Unterschiede zwischen Vor- und Nachuntersuchung getestet.

3.4.2 Veränderungen der Lungenvolumina durch ELVR

Um die Veränderungen der Lungenvolumina zu quantifizieren, wurden für beide ipsilaterale und beide kontralaterale Lungenlappen (ohne Betrachtung des Mittellappens) die Volumina vor und nach der Ventilimplantation berechnet. Die absoluten sowie prozentualen Veränderungen der Lungenvolumina durch ELVR wurden berechnet und auf Signifikanz getestet.

3.4.3 Lungenperfusion

Für jeden Patienten wurde die Perfusion des ZL sowie des INL ermittelt. Wenn der ZL der Oberlappen ist, ist der INL der Unterlappen derselben Seite; ist der ZL der Unterlappen, ist der INL der Oberlappen derselben Seite. Es erfolgte die Berechnung der Mediane der Studienpopulation für die Perfusion des ZL und die Perfusion des INL.

Um den Einfluss der Lungenperfusion auf das Therapieergebnis zu untersuchen, wurden die Patienten am Median der ZL-Perfusion (8,11 %) in zwei Gruppen geteilt. Diese Gruppen wurden dann bezüglich der Veränderungen der Verlaufsparemeter von Vor- zu Nachuntersuchung verglichen. Nach demselben Prinzip erfolgte die Aufteilung der Patienten in zwei Gruppen am Median der INL-Perfusion (14,73 %) sowie der Vergleich beider Gruppen bezüglich der Verlaufsparemeter.

Weiterhin wurden innerhalb der Gesamtgruppe die Korrelationen zwischen ZL-Perfusion und Veränderungen der Verlaufsparemeter sowie zwischen INL-Perfusion und Veränderungen der Verlaufsparemeter berechnet, um den Einfluss der Lungenperfusion auch ohne eine Einteilung in Gruppen zu analysieren.

3.4.4 Emphysemheterogenität

Um den Einfluss der Emphysemheterogenität auf den Therapieerfolg zu untersuchen, wurden die Patienten am Median des HI (12,2 %) in zwei Gruppen gespalten und diese Gruppen bezüglich der Veränderungen der Verlaufsparemeter verglichen. Weiterhin erfolgte für das Gesamtkollektiv eine Korrelationsanalyse zwischen HI und den Veränderungen der Verlaufsparemeter. Einen Überblick über die angewandte Methodik bietet Abbildung 6.

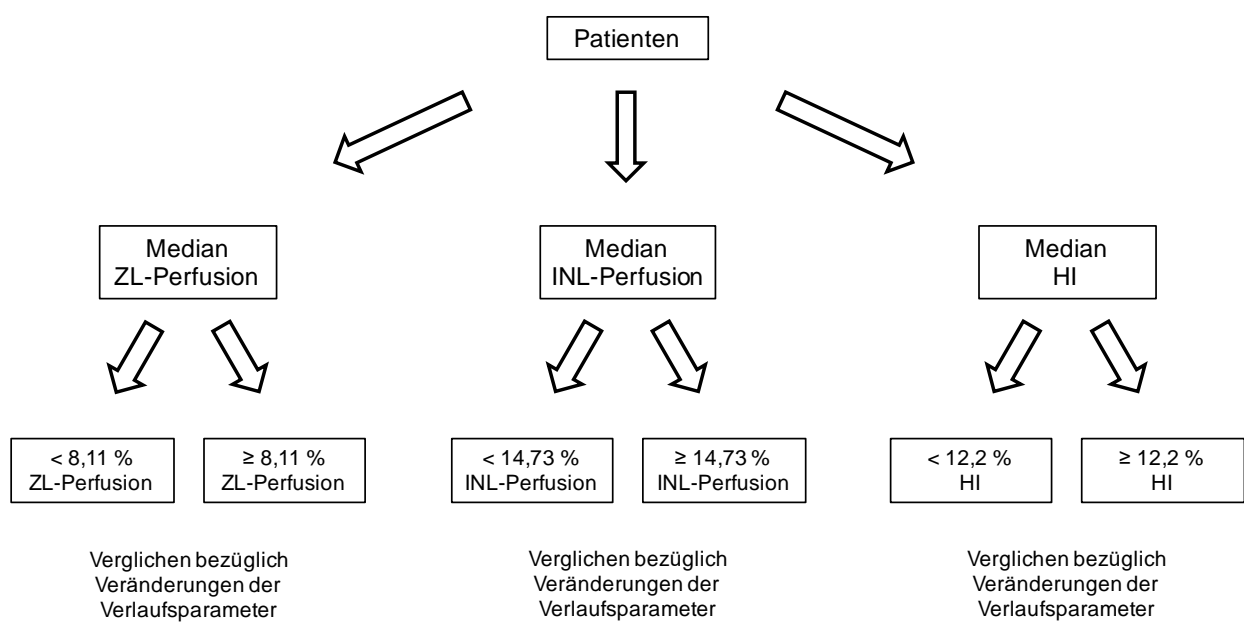


Abbildung 6. Überblick über die Methodik. Die Patienten wurden auf drei unterschiedliche Arten in zwei Gruppen eingeteilt und die Gruppen bezüglich des Therapieerfolges verglichen. Die Einteilung erfolgte dabei am Median des jeweiligen Parameters. ZL: Ziellappen. INL: ipsilateraler nicht behandelter Lappen. HI: Heterogeneity Index.

3.4.5 Emphysem Score und Lungenperfusion

Um die unabhängigen Variablen Lungenperfusion und Emphysemheterogenität auf Wechselwirkungen untereinander zu testen, führten wir für jeden Lungenlappen eine Korrelationsanalyse zwischen jeweiliger Lungenperfusion und ES durch. Der ES ist die Berechnungsgrundlage des HI. Dieselbe Analyse für ES und Lungenperfusion wurde auch für den ZL und INL durchgeführt. Weiterhin erfolgte eine Korrelationsanalyse zwischen dem HI sowie der Perfusion des ZL und INL.

3.5 Statistik

Die Daten wurden verwaltet und statistisch ausgewertet mit SPSS Statistics Version 23 (2015, IBM, Armonk, USA). Die Darstellung erfolgt als Mittelwert \pm Standardabweichung. Gepaarte Variablen wurden mit dem Wilcoxon-Test auf Signifikanz untersucht. Der Chi²-Test und Fisher-Test wurde für kategoriale Variablen verwendet, der Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Daten. Die Berechnung von Korrelationen erfolgte mit Pearson's Korrelationskoeffizienten. Als statistisch signifikant wurden Werte $p < 0,05$ festgelegt. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Die verwendeten Grafiken wurden mit Microsoft Excel 2013 und Microsoft PowerPoint 2013 (Microsoft, Redmond, USA) erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Es konnten 85 Patienten identifiziert werden, die zwischen September 2010 und Juli 2014 am Charité Campus Virchow Klinikum mit endobronchialen Ventilen behandelt worden sind. Von diesen wurden 28 Patienten ausgeschlossen, sodass 57 Patienten in der Auswertung verblieben. Einen Überblick über die Ausschlussgründe gibt Tabelle 5. Der häufigste Ausschlussgrund war das Fehlen der Vor- oder Nachuntersuchung, beispielsweise weil die Untersuchung in einem anderen Krankenhaus durchgeführt wurde oder der Proband nicht zur Untersuchung erschien.

Ausschlusskriterien	Anzahl Patienten
Fehlende Vor- oder Nachuntersuchung	11
Alpha-1-Antitrypsinmangel	5
Ventile vor Nachuntersuchung explantiert	5
Positive oder unklare kollaterale Ventilation	4
Ventilimplantation in mehrere Lungenlappen	2
Ventilimplantation in den Mittellappen	1
Ausgeschlossene Patienten	28

Tabelle 5. Überblick über Ausschlusskriterien und Anzahl der ausgeschlossenen Patienten.

Zur Gruppeneinteilung wurden die Mediane der ZL-Perfusion, der INL-Perfusion und des HI verwendet. Die Perfusion des ZL war mit einem Median von 8,11 % niedrig (1,78 % bis 19,91 %), die Perfusion des INL war deutlich stärker und zeigte einen Median von 14,73 % (3,37 % bis 25,72 %). Der HI hatte einen Median von 12,2 % (0,6 % bis 32,8 %).

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Studienpopulation in der Voruntersuchung. Es fanden sich ausgeprägte Einschränkungen der Lungenfunktion und klinischen Tests mit einer mittleren FEV1 von unter 30 %, entsprechend dem Stadium GOLD IV. Das Alter der behandelten Probanden bewegte sich mit nur einer kleinen Spannbreite um den Mittelwert 68 Jahre, wohingegen die anamnestischen Angaben zum Tabakkonsum deutlicher variierten.

Parameter	
n	57
Geschlecht (m/w)	32/25
Alter (Jahre)	67,9 ± 5,7
BMI (kg/m ²)	25,0 ± 5,0
Tabakkonsum (pack years)	47,1 ± 21,1
Perfusion des ZL (%)	8,3 ± 4,2
Perfusion des INL (%)	14,5 ± 4,7
Heterogeneity Index (%)	13,8 ± 9,0
FEV1 (% des Solls)	26,2 ± 6,9
VC (% des Solls)	64,0 ± 13,4
RV (% des Solls)	219,0 ± 38,1
TLC (% des Solls)	122,6 ± 14,2
K _{CO} (% des Solls)	34,6 ± 19,8
6MGT (m)	221,9 ± 88,8
SGRQ (Punkte)	65,7 ± 13,3

Tabelle 6. Patientencharakteristika in der Voruntersuchung. Angabe als Mittelwert ± Standardabweichung. BMI: Body-Mass-Index. ZL: Ziellappen. INL: ipsilateraler nicht behandelter Lappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. VC: Vitalkapazität. RV: Residualvolumen. TLC: Totale Lungenkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

Bezüglich des ZL wurde der linke Unterlappen (LUL) mit Abstand am häufigsten behandelt. In die rechte Lunge wurden deutlich seltener Ventile implantiert als in die linke Lunge (siehe Abbildung 7).

Ziellappen der Ventilimplantation

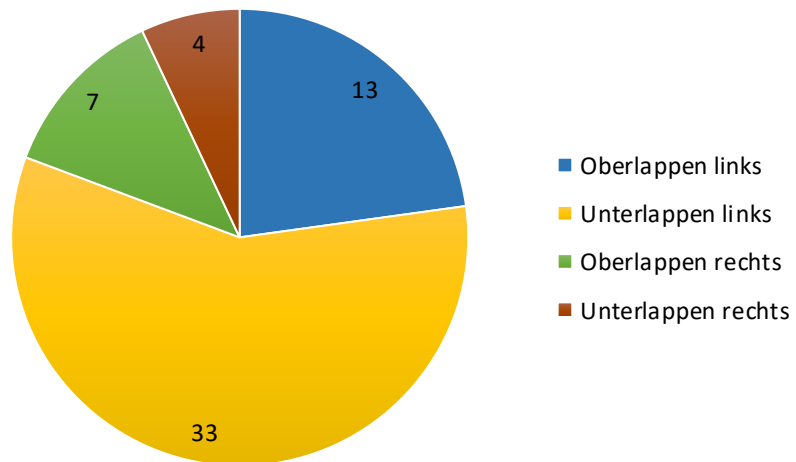


Abbildung 7. Überblick über die Anzahl von Ventilimplantationen in die Lungenlappen

Die Perfusionen der einzelnen Lungenlappen waren sehr unterschiedlich, insbesondere der LUL zeigte eine geringere Perfusion als die übrigen Lungenlappen (Mittelwert linker Oberlappen (LOL): 14,19 % der Lunge; LUL: 8,73 %; Rechter Oberlappen (ROL): 13,16 %; Rechter Unterlappen (RUL): 13,10 %). Der ES dagegen zeigte sich für die einzelnen Lungenlappen relativ ausgeglichen: der Mittelwert des ES für den LOL war 27,16 %, für den LUL 31,74 %, für den ROL 29,12 % und für den RUL 30,89 %.

Die mittlere Zeit zwischen Vor- und Nachuntersuchung betrug $5,4 \pm 3,4$ Monate. 13 Patienten wurden mehrfach mit Ventilen behandelt. Der häufigste Grund für die Wiederholung des Eingriffes war ein ausbleibender Therapieerfolg nach der ersten Ventilimplantation. Wie bereits in Abschnitt 3.3 beschrieben, wurde für diese Patienten sofern vorhanden die erste Nachkontrolle nach der letzten Intervention verwendet, um auch die erneute Behandlung in den Ergebnissen abbilden zu können.

Da es sich um eine retrospektive Analyse handelt, war nicht zu vermeiden, dass nicht alle Daten ermittelt werden konnten. Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Anzahl der vollständigen Datensätze. In den folgenden Auswertungen wurden die fehlenden Daten für die jeweilige Untersuchung nicht miteinbezogen.

	PFT	6MGT	SGRQ	Szintigraphie	CT
Voruntersuchung	57	50	49	54	54
Nachuntersuchung	56	48	47	-	46

Tabelle 7. Überblick über die Anzahl der vorhandenen Untersuchungsdatensätze. PFT: Lungenfunktion. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

4.2 Ergebnisse der Volumetrie

Von 46 Probanden lagen CT-Aufnahmen aus der Vor- und Nachuntersuchung vor, sodass die Volumenänderungen der einzelnen Lungenlappen bestimmt werden konnten. Abbildung 8 zeigt die Volumina vor und nach Ventileinlage. Es zeigte sich eine mittlere Änderung des gesamten Lungenvolumens von $-0,49 \pm 0,40$ Litern ($p \leq 0,001$). Dabei betrug die mittlere Volumenänderung des ZL $-1,18 \pm 0,58$ Liter ($p \leq 0,001$), im Gegenzug zeigte sich eine Volumenzunahme des INL von $+0,53 \pm 0,39$ Litern ($p \leq 0,001$). Hingegen vergrößerten sich beide Lungenlappen der kontralateralen Seite nur geringfügig. Der Mittellappen wurde nicht untersucht.

Die mittlere prozentuale Volumenänderung im ZL betrug $-70,56$ %. Dabei zeigten 91 % der Probanden (42 von 46) eine Volumenänderung im ZL von kleiner -350 ml. Der Grenzwert von 350 ml wurde in früheren Studien als Zeichen einer signifikanten Volumenreduktion beschrieben [68–70].

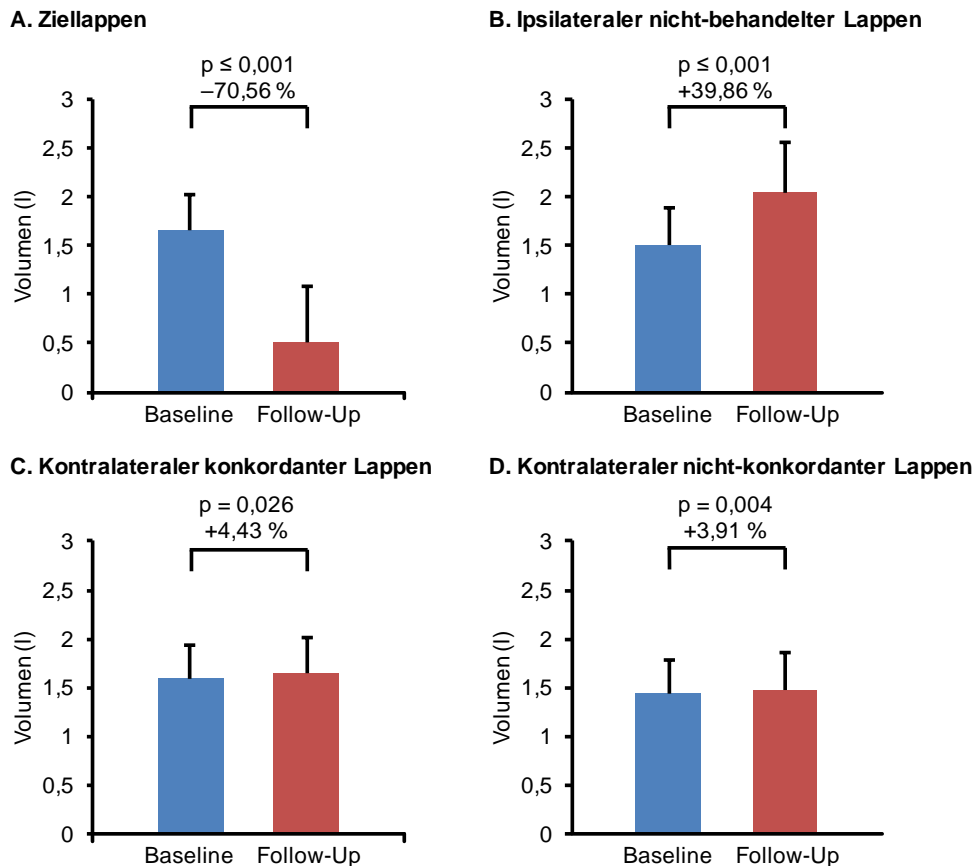


Abbildung 8. Volumina der einzelnen Lungenlappen vor und nach ELVR. Die Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Zahlen geben die prozentuale Veränderung an. Diese wurde aus dem Mittelwert der prozentualen Veränderung aller Patienten errechnet und weicht daher leicht von der dargestellten Veränderung ab. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. Der Mittellappen ist nicht dargestellt.

4.3 Therapieerfolg

Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung von FEV1, VC, RV, SGRQ, 6MGT und damit aller Verlaufsparemeter (alle $p \leq 0,001$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 dargestellt. Allerdings waren die Veränderungen der Verlaufsparemeter mit hohen Standardabweichungen behaftet (Tabelle 8). Die TLC zeigte sich nach Therapie nur geringfügig verändert.

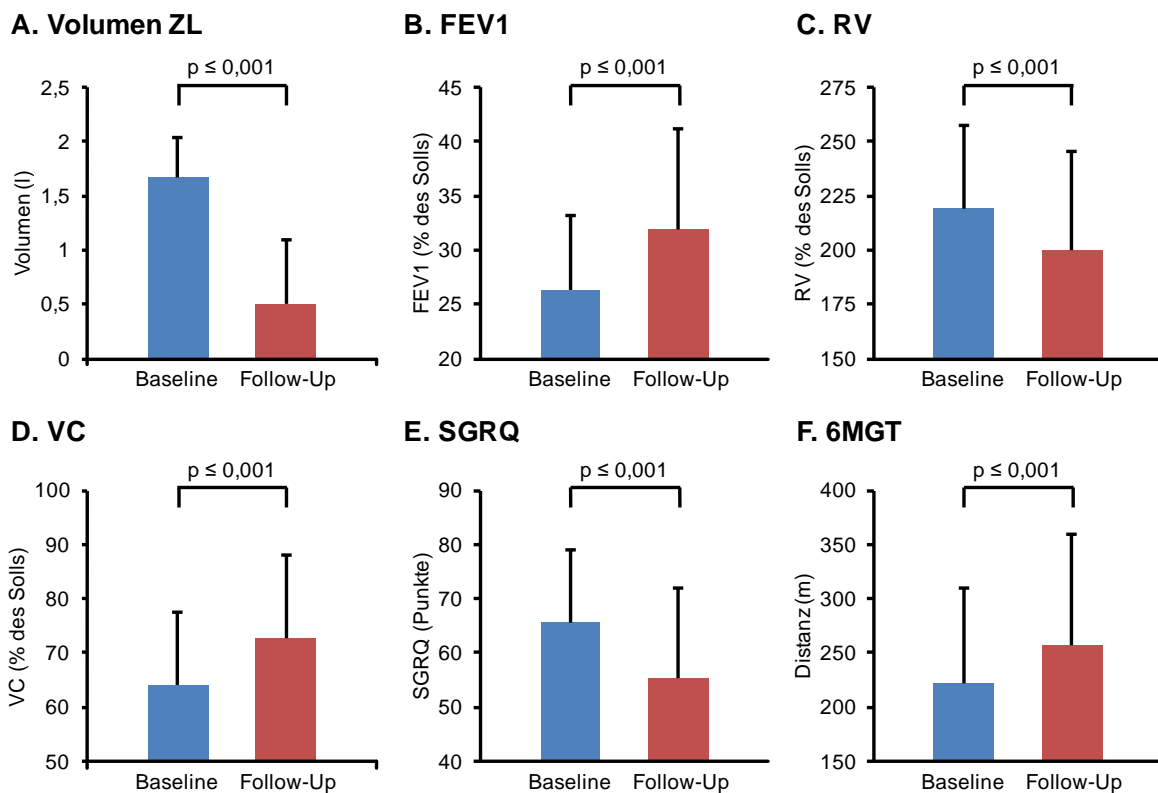


Abbildung 9. Klinische Ergebnisse der Ventilimplantation. Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. ZL: Ziellappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest.

Parameter	Baseline	Follow-Up	Absolute Änderung	Relative Änderung (%)	p-Wert
FEV1 (% des Solls)	26,2 \pm 6,9	32,0 \pm 9,3	5,8 \pm 6,5	23,8 \pm 24,9	0,001
VC (% des Solls)	64,0 \pm 13,4	72,8 \pm 15,3	8,8 \pm 12,1	15,9 \pm 23,2	0,001
RV (% des Solls)	219,0 \pm 38,1	199,9 \pm 45,6	-18,7 \pm 37,1	-8,0 \pm 17,3	0,001
TLC (% des Solls)	122,6 \pm 14,2	120,0 \pm 16,8	-2,4 \pm 12,2	-1,8 \pm 9,9	0,129
K _{CO} (% des Solls)	34,6 \pm 19,8	35,2 \pm 14,8	4,9 \pm 13,4	31,1 \pm 55,0	0,013
6MGT (m)	221,9 \pm 88,8	257,2 \pm 102,7	34,6 \pm 62,3	28,0 \pm 84,4	0,001
SGRQ (Punkte)	65,7 \pm 13,3	55,4 \pm 16,6	-10,1 \pm 14,0	-15,4 \pm 20,4	0,001

Tabelle 8. Klinische Ergebnisse nach Ventilimplantation. Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt. Die Berechnung der p-Werte erfolgte mit dem Wilcoxon-Test. ZL: Ziellappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. TLC: Totale Lungenkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient.

4.4 Korrelationen der Verlaufsparmeter

Es wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt, um die einzelnen Verlaufsparmeter und die Volumenreduktion des ZL auf Zusammenhänge untereinander zu untersuchen (Tabelle 9). Es zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen der Volumenminderung im ZL und den Veränderungen der Lungenfunktion. Eine starke Volumenreduktion ging also mit deutlicheren Verbesserungen der Lungenfunktion einher. Hingegen zeigte die Volumenminderung keine Beziehung zu den Veränderungen des SGRQ und des 6MGT.

Zwischen den einzelnen Parametern der Lungenfunktion zeigten sich signifikante moderate Korrelationen. Die Lebensqualität anhand des SGRQ korrelierte vor allem mit der FEV1 und nur in geringerem Umfang mit der VC. Interessanterweise zeigte der 6MGT keine signifikante Beziehung zu den anderen Verlaufsparmetern, allerdings verfehlte die Korrelation zwischen 6MGT und SGRQ nur knapp statistische Signifikanz.

	VM	Δ FEV1	Δ RV	Δ VC	Δ SGRQ	Δ 6MGT
VM	/	-0,368*	0,358*	-0,468**	0,090	-0,134
Δ FEV1	-0,368*	/	-0,461**	0,533**	0,449*	0,214
Δ RV	0,358*	-0,461**	/	0,590**	0,179	-0,218
Δ VC	-0,468**	0,533**	0,590**	/	0,297*	0,218
Δ SGRQ	0,090	0,449*	0,179	0,297*	/	-0,308
Δ 6MGT	-0,134	0,214	-0,218	0,218	-0,308	/

Tabelle 9. Korrelationen der Verlaufsparmeter untereinander. Angaben als Pearson's Korrelationskoeffizient. * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$; Δ : Veränderung von Vor- zur Nachuntersuchung; VM: Volumenminderung im Ziellappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest.

4.5 Korrelation von Lungenperfusion und Emphysemheterogenität

Um die Daten auf Wechselwirkungen zwischen den beiden unabhängigen Variablen HI und Lungenperfusion zu testen, wurde zunächst eine Korrelationsanalyse zwischen ES und Perfusion der jeweiligen einzelnen Lungenlappen durchgeführt. Der ES stellt die rechnerische Grundlage des HI dar. Während der ES durch die CT-Untersuchung erhoben wurde, basieren die Daten der Perfusion auf der szintigraphischen Untersuchung.

Für die einzelnen Lungenlappen zeigte sich ein gemischtes Bild (Abbildung 10): Während sich für den ROL eine starke negative Korrelation zwischen ES und Perfusion zeigte, war der Zusammenhang für den RUL nur schwach ausgeprägt. Auf der deutlich häufiger behandelten linken Lungenseite zeigte sich für den LOL und den LUL ebenfalls nur eine schwache Korrelation.

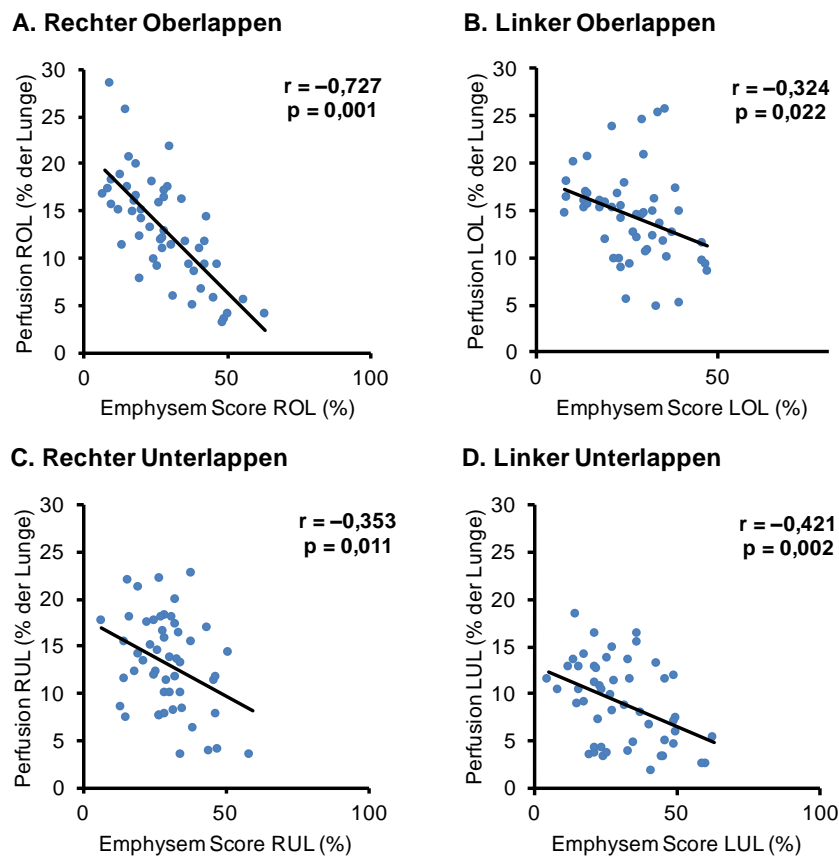
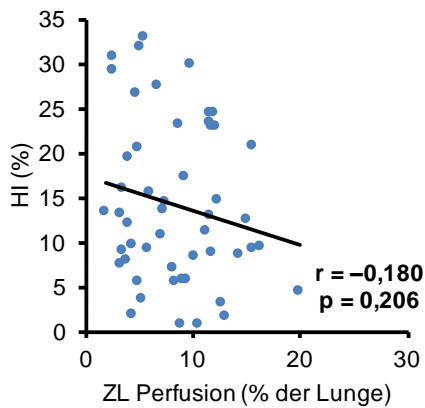


Abbildung 10. Korrelationen von Perfusion und Emphysem Score für die einzelnen Lungenlappen. r: Pearson's Korrelationskoeffizient. ROL: Rechter Oberlappen. LOL: Linker Oberlappen. RUL: Rechter Unterlappen. LUL: Linker Unterlappen.

Die für diese Arbeit interessanteste Analyse ist die Korrelation zwischen dem HI und der ZL- bzw. INL-Perfusion, da diese Parameter auch die unabhängigen Variablen in der Auswertung darstellen. Sowohl für die ZL-Perfusion und den HI als auch für die INL-Perfusion und den HI ergaben sich keine signifikanten Korrelationen (Abbildung 11). Übereinstimmend waren in den Kreuztabellen für ZL-Perfusion und HI sowie INL-Perfusion und HI die Parameter statistisch homogen verteilt (Tabelle 10 und Tabelle 11).

A. ZL Perfusion und HI



B. INL Perfusion und HI

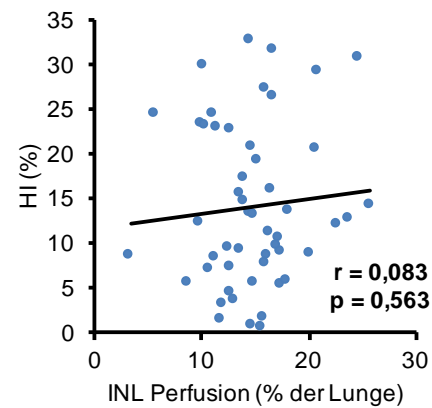


Abbildung 11. Korrelationen zwischen ZL- und INL-Perfusion sowie HI. r: Pearson's Korrelationskoeffizient. ZL: Ziellappen. INL: Ipsilateraler nichtbehandelter Lappen. HI: Heterogeneity Index.

	ZL-Perfusion < 8,11 %	ZL- Perfusion ≥ 8,11 %	p-Wert
HI < 12.2%	11	14	0,579
HI ≥ 12.2%	14	12	

Tabelle 10. Einteilung in Kreuztabellen nach HI und ZL- Perfusion. Die Verteilung auf die Gruppen zeigte sich statistisch homogen. Die p-Werte wurden mit dem Fisher-Test berechnet. HI: Heterogeneity Index. ZL: Ziellappen.

	INL-Perfusion < 14,73 %	INL-Perfusion ≥ 14,73 %	p-Wert
HI < 12.2%	12	13	1,0
HI ≥ 12.2%	13	13	

Tabelle 11. Einteilung in Kreuztabellen nach HI und INL-Perfusion. Die Verteilung auf die Gruppen zeigte sich statistisch homogen. Die p-Werte wurden mit dem Fisher-Test berechnet. HI: Heterogeneity Index. INL: Ipsilateraler nicht-behandelter Lappen.

4.6 Perfusion des Ziellappens

Im nächsten Schritt sollte ein möglicher Einfluss der Perfusion des ZL auf den Therapieerfolg untersucht werden. Dazu wurde zunächst die Studienpopulation am Median der ZL-Perfusion (8,11 %) in zwei Gruppen gespalten. Die Charakteristika beider Gruppen in der Voruntersuchung sind in Tabelle 12 dargestellt. Das Alter der Patienten, der ZL sowie der K_{CO} waren zwischen den Kohorten signifikant unterschiedlich, die übrigen Parameter homogen verteilt.

In Bezug auf den Therapieerfolg konnte zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied gefunden werden (Tabelle 13). Auch in der Korrelationsanalyse zwischen ZL-Perfusion und Veränderungen der Verlaufsp Parameter wurde kein Zusammenhang gefunden (Abbildung 12).

Parameter	Kleiner Median ZL-Perfusion (< 8,11 %)	Größer Median ZL-Perfusion (≥ 8,11 %)	p-Wert
n	27	27	
ZL-Perfusion (% der Lunge)	4,8 ± 1,7	11,9 ± 2,7	0,001
Geschlecht (m/w)	14/13	17/10	0,583
Alter (Jahre)	69,8 ± 5,7	66,6 ± 5,0	0,027
BMI (kg/m ²)	25,1 ± 5,1	25,5 ± 4,8	0,736
Tabakkonsum (pack years)	42,3 ± 15,9	53,6 ± 24,0	0,062
Heterogeneity Index	15,5 ± 9,3	12,7 ± 8,7	0,250
Ziellappen:			0,001
ROL	2	5	
RUL	0	4	
LOL	2	11	
LUL	23	7	
FEV1 (% des Solls)	27,4 ± 6,5	25,8 ± 7,3	0,482
VC (% des Solls)	65,3 ± 11,9	63,6 ± 14,7	0,653
RV (% des Solls)	217 ± 40	217 ± 36	0,897
TLC (% des Solls)	123 ± 17	120 ± 11	0,650
K _{CO} (% des Solls)	43,4 ± 23,0	28,9 ± 13,9	0,042
6MGT (m)	239 ± 80	212 ± 98	0,354
SGRQ (Punkte)	63,0 ± 12,4	66,7 ± 13,0	0,431

Tabelle 12. Patientencharakteristika in der Voruntersuchung in Bezug auf die ZL-Perfusion. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte wurden für kategoriale Variablen mit dem Fisher-Test, für kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. ZL: Ziellappen. BMI: Body-Mass-Index. ROL: Rechter Oberlappen. RUL: Rechter Unterlappen. LOL: Linker Oberlappen. LUL: Linker Unterlappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totale Lungkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

Parameter	Kleiner Median ZL-Perfusion (< 8,11 %)	Größer Median ZL-Perfusion (≥ 8,11 %)	p-Wert
ΔFEV1 (%)	19,8 ± 22,4	27,3 ± 26,8	0,355
ΔVC (%)	14,1 ± 23,2	15,2 ± 20,0	0,606
ΔRV (%)	-9,8 ± 17,9	-5,6 ± 17,4	0,337
ΔTLC (%)	-3,2 ± 11,2	-0,04 ± 8,6	0,245
ΔK _{CO} (%)	17,4 ± 52,6	42,1 ± 57,8	0,203
Δ6MGT (m)	26,4 ± 47,2	38,8 ± 76,0	0,774
ΔSGRQ (Punkte)	-7,1 ± 13,8	-11,9 ± 13,8	0,268

Tabelle 13. Klinisches Ansprechen in Bezug auf die ZL-Perfusion. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. Δ: Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. ZL: Ziellappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totalkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

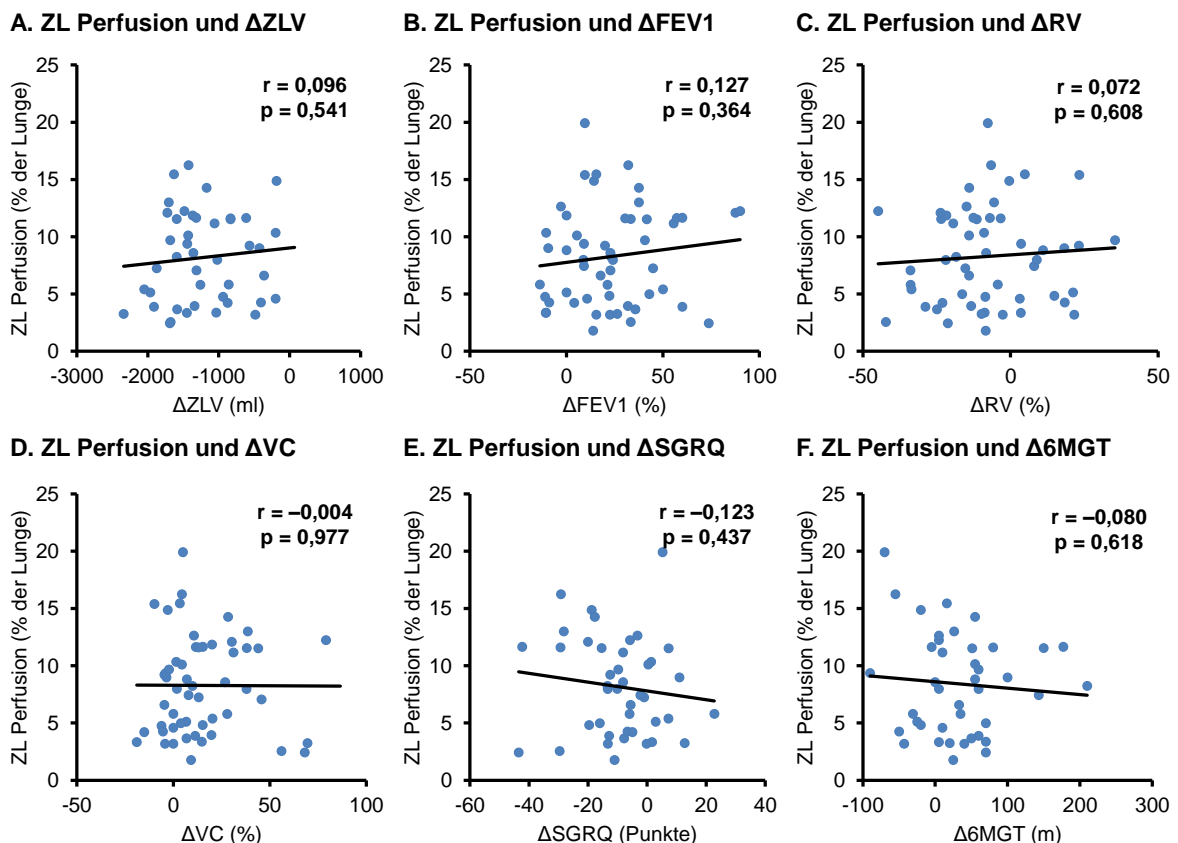


Abbildung 12. Korrelationen zwischen der Perfusion des Ziellappens (ZL) und den Veränderungen der Verlaufsparemeter durch die Ventilimplantation. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation. Δ: Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. r: Pearson's Korrelationskoeffizient. ZLV: Ziellappenvolumen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest.

4.7 Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lappens

Auch die Perfusion des INL wurde auf einen möglichen Einfluss auf den Therapieerfolg getestet. Dazu wurde die Studienpopulation am Median der Perfusion des INL (14,73 %) in zwei Gruppen gespalten. Die Charakteristika beider Gruppen sind in Tabelle 14 dargestellt. Die ZL und der BMI waren zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich, die anderen Parameter zeigten eine homogene Aufteilung.

Parameter	Kleiner Median INL-Perfusion (< 14,73 %)	Größer Median INL-Perfusion (> 14,73 %)	p-Wert
n	27	27	
INL-Perfusion (% der Lunge)	11,1 ± 3,2	17,9 ± 3,2	0,001
Geschlecht (m/w)	19/8	12/15	0,098
Alter (Jahre)	67,8 ± 5,7	68,5 ± 5,5	0,965
BMI (kg/m ²)	26,9 ± 4,4	23,7 ± 4,9	0,023
Tabakkonsum (pack years)	49,7 ± 18,2	46,5 ± 23,8	0,240
Heterogeneity Index	13,8 ± 9,3	14,3 ± 8,9	0,749
Ziellappen:			0,002
ROL	3	4	
RUL	1	3	
LOL	12	1	
LUL	11	19	
FEV1 (% des Solls)	27,4 ± 7,4	25,9 ± 6,4	0,278
VC (% des Solls)	67,2 ± 13,7	61,7 ± 12,4	0,134
RV (% des Solls)	212 ± 44	222 ± 31	0,132
TLC (% des Solls)	121 ± 16	123 ± 11	0,142
K _{CO} (% des Solls)	32,3 ± 18,1	39,0 ± 21,3	0,301
6MGT (m)	240 ± 81	212 ± 96	0,255
SGRQ (Punkte)	64,0 ± 11,7	65,8 ± 14,1	0,639

Tabelle 14. Patientencharakteristika in der Voruntersuchung in Bezug auf INL-Perfusion. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte wurden für kategoriale Variablen mit dem Fisher-Test, für kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. INL: Ipsilateraler nicht behandelter Lappen. BMI: Body-Mass-Index. ROL: Rechter Oberlappen. RUL: Rechter Unterlappen. LOL: Linker Oberlappen. LUL: Linker Unterlappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totalkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

Die Kohorte mit hoher INL-Perfusion zeigte ein um 50,8 m höheres und damit signifikant besseres Ansprechen im 6MGT gegenüber der Gruppe mit niedriger INL-Perfusion ($p = 0,014$). Die Veränderungen der übrigen Verlaufsparemeter waren zwischen beiden Gruppen nicht unterschiedlich (Tabelle 15). In Übereinstimmung zeigte sich in der Korrelationsanalyse ein moderater, aber signifikanter Zusammenhang zwischen der INL-Perfusion und der Veränderung des 6MGT ($r = 0,345$, $p = 0,027$), während sich kein Zusammenhang zu den übrigen Verlaufsparemetern zeigte (Abbildung 13).

Parameter	Kleiner Median INL-Perfusion (< 14,73 %)	Größer Median INL-Perfusion (> 14,73 %)	p-Wert
Δ FEV1 (%)	24,9 ± 26,1	22,2 ± 23,8	0,866
Δ VC (%)	17,4 ± 21,9	12,0 ± 21,1	0,337
Δ RV (%)	-6,7 ± 16,9	-8,8 ± 18,6	0,403
Δ TLC (%)	-0,1 ± 8,0	-3,1 ± 11,7	0,197
Δ K _{CO} (%)	38,9 ± 57,1	23,6 ± 55,9	0,350
Δ 6MGT (m)	8,0 ± 45,3	58,8 ± 69,6	0,014
Δ SGRQ (Punkte)	-7,2 ± 13,9	-11,8 ± 13,7	0,406

Tabelle 15. Klinisches Ansprechen in Bezug auf die INL-Perfusion. Angaben als Mittelwert ± Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. INL: Ipsilateraler nicht behandelter Lappen. Δ : Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totalkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

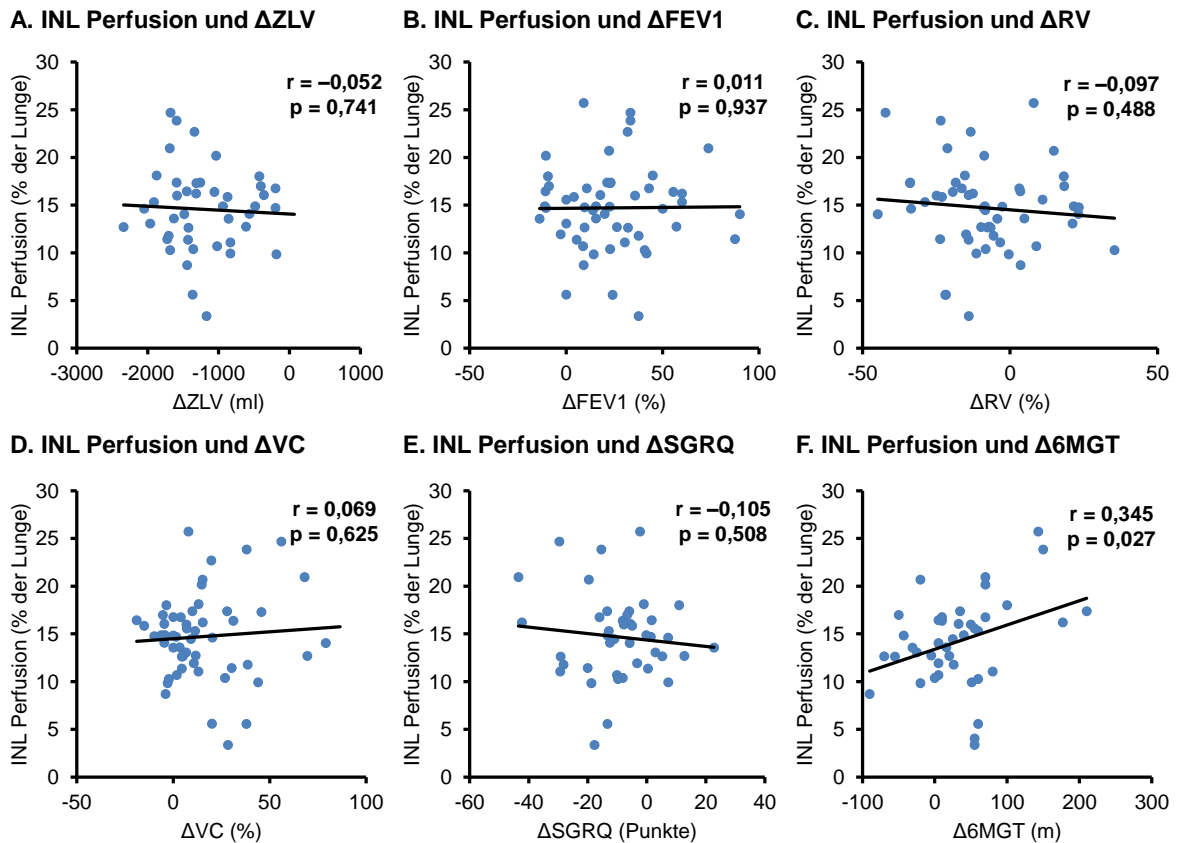


Abbildung 13. Korrelationen zwischen INL-Perfusion und den Veränderungen der Verlaufsparmeter durch die Ventilimplantation. Eine signifikante Korrelation zeigte sich nur zwischen der Perfusion des ipsilateralen nicht-behandelten Lappens (INL) und Δ 6MGT. Δ : Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. r : Pearson's Korrelationskoeffizient. ZLV: Ziellappenvolumen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest.

4.8 Heterogeneity Index

Zuletzt wurde getestet, ob die Emphysemheterogenität einen Einfluss auf den Therapieerfolg zeigt. Die Studienpopulation wurde am Median des HI (12,2 %) in zwei Gruppen gespalten. Die Kohorte mit hohem HI entspricht Patienten mit heterogenem Lungenemphysem, die Kohorte mit niedrigem HI besteht aus Patienten mit homogenem Lungenemphysem. Die Charakteristika in der Voruntersuchung sind für beide Gruppen in Tabelle 16 dargestellt. Alle Parameter waren homogen verteilt.

Parameter	Homogenes Emphysem ($< 12,2$ % HI)	Heterogenes Emphysem ($\geq 12,2$ % HI)	p-Wert
n	27	27	
HI (%)	6,4 \pm 3,3	21,2 \pm 6,5	0,001
Geschlecht (m/w)	15/12	16/11	1,0
Alter (Jahre)	66,6 \pm 5,3	69,0 \pm 5,9	0,065
BMI (kg/m ²)	25,5 \pm 4,5	24,3 \pm 5,4	0,272
Tabakkonsum (pack years)	48,7 \pm 25,9	47,2 \pm 15,3	0,433
Ziellappen:			0,250
ROL	6	1	
RUL	3	1	
LOL	5	7	
LUL	13	18	
FEV1 (% des Solls)	26,6 \pm 7,3	25,7 \pm 6,9	0,801
VC (% des Solls)	64,4 \pm 13,7	64,0 \pm 13,8	0,917
RV (% des Solls)	215 \pm 31	215 \pm 36	0,856
TLC (% des Solls)	121 \pm 13	121 \pm 11	0,957
K _{CO} (% des Solls)	31,4 \pm 16,7	37,9 \pm 22,4	0,277
6MGT (m)	232 \pm 77	215 \pm 96	0,573
SGRQ (Punkte)	64,1 \pm 14,4	66,8 \pm 11,7	0,253

Tabelle 16. Patientencharakteristika in der Voruntersuchung in Bezug auf HI. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die p-Werte wurden für kategoriale Variablen mit dem Fisher-Test, für kontinuierliche Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. HI: Heterogeneity Index. BMI: Body-Mass-Index. ROL: Rechter Oberlappen. RUL: Rechter Unterlappen. LOL: Linker Oberlappen. LUL: Linker Unterlappen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totalkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

Die Kohorte mit hohem HI, also heterogenem Lungenemphysem, zeigte ein um 17,8 % höheres und damit signifikant besseres Ansprechen in der FEV1 gegenüber der Gruppe mit homogenem Lungenemphysem ($p = 0,012$). Die Veränderungen der übrigen Verlaufsparemeter unterschieden sich nicht (Tabelle 17). Übereinstimmend zeigte sich in der Korrelationsanalyse ein moderater, aber signifikanter Zusammenhang zwischen dem HI und der Veränderung der FEV1 ($r = 0,446$; $p = 0,001$; Abbildung 14).

Eine Zusammenfassung zum Einfluss der Lungenperfusion und der Emphysemheterogenität auf das Therapieergebnis zeigt Abbildung 15.

Parameter	Homogenes Emphysem ($< 12,2$ % HI)	Heterogenes Emphysem ($\geq 12,2$ % HI)	p-Wert
Δ FEV1 (%)	$14,9 \pm 19,9$	$32,7 \pm 27,3$	0,012
Δ VC (%)	$14,9 \pm 23,3$	$16,7 \pm 23,8$	0,710
Δ RV (%)	$-7,8 \pm 14,9$	$-7,8 \pm 20,0$	0,938
Δ TLC (%)	$-1,7 \pm 9,5$	$-1,7 \pm 10,7$	0,993
Δ K _{CO} (%)	$31,3 \pm 52,9$	$29,1 \pm 60,1$	0,885
Δ 6MGT (m)	$32,8 \pm 73,9$	$38,2 \pm 50,8$	0,786
Δ SGRQ (Punkte)	$-9,8 \pm 14,6$	$-10,1 \pm 14,3$	0,743

Tabelle 17. Klinisches Ansprechen in Bezug auf HI. Angaben als Mittelwert \pm Standardabweichung. Die p-Werte wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test berechnet. HI: Heterogeneity Index. Δ : Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. TLC: Totalkapazität. K_{CO}: Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire.

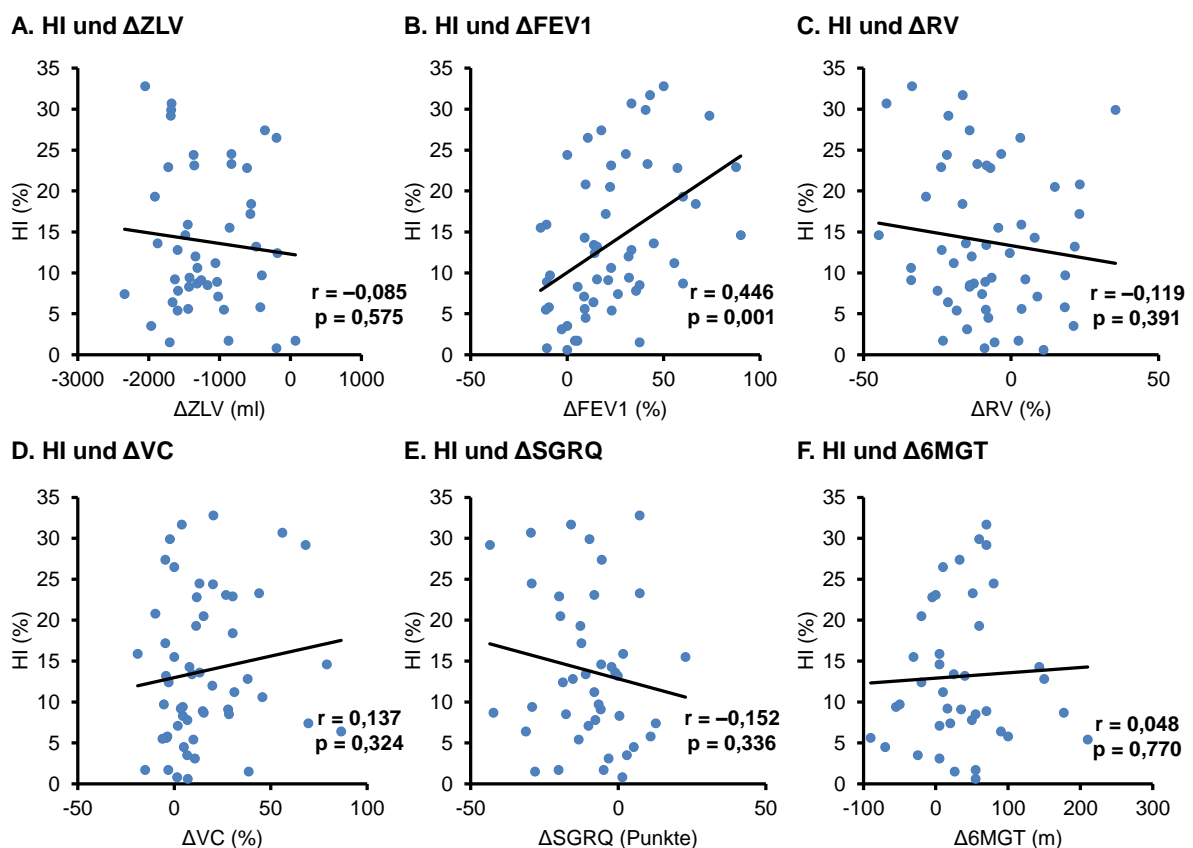
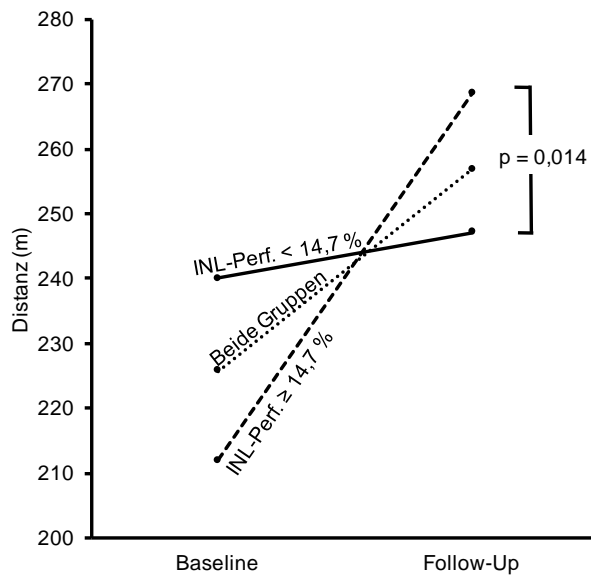


Abbildung 14. Korrelationen zwischen dem Heterogeneity Index (HI) und den Veränderungen der Verlaufsparemeter durch die Ventilimplantation. Eine signifikante Korrelation zeigte sich nur zwischen dem HI und Δ FEV1. Δ : Veränderung von Vor- zu Nachuntersuchung. r: Pearson's Korrelationskoeffizient. ZLV: Ziellappenvolumen. FEV1: Forcierte Einsekundenkapazität. RV: Residualvolumen. VC: Vitalkapazität. SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire. 6MGT: 6-Minuten-Gehtest.

A. Δ 6MGT in Bezug auf INL-Perfusion



B. Δ FEV1 in Bezug auf HI

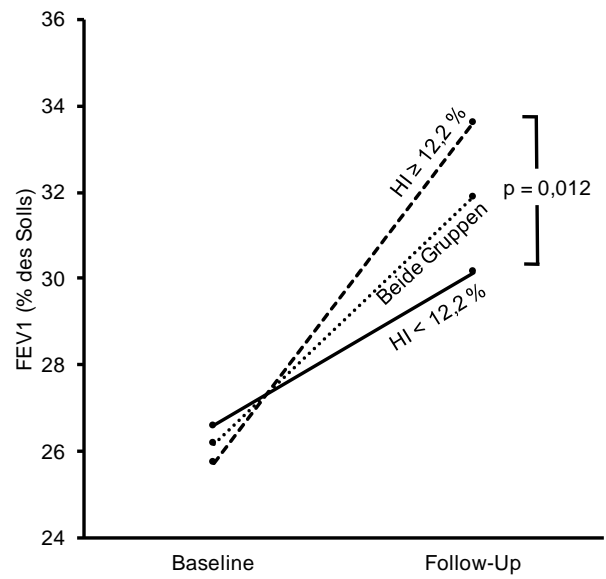


Abbildung 15. Vorhersage des Therapieerfolges durch Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lappens (INL) und Heterogeneity Index (HI). Die Berechnung des p-Wertes erfolgte mit dem Mann-Whitney-U-Test. **A.** Ergebnisse des 6-Minuten-Gehtestes (6MGT) in Vor- und Nachuntersuchung für hohe und niedrige INL-Perfusion. **B.** Ergebnisse der FEV1 in Vor- und Nachuntersuchung für hohen und niedrigen HI.

5 Diskussion

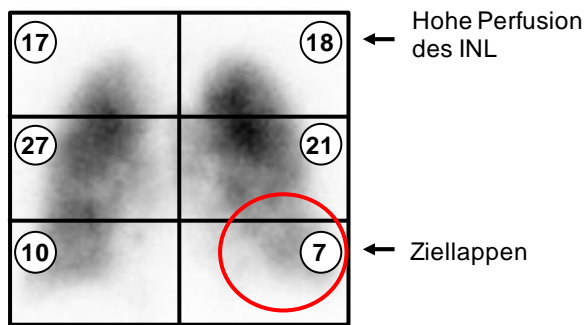
5.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Eine Kohorte von 57 Patienten ohne CV wurde vor und drei Monate nach Implantation von endobronchialen Ventilen untersucht. Diese Studie bearbeitete die Fragestellung, inwiefern die in der Voruntersuchung bestimmten Parameter Lungenperfusion (Szintigraphie) und Emphysemheterogenität (CT) Einfluss auf das Therapieergebnis haben.

Die Patienten zeigten eine durchschnittliche Volumenreduktion im ZL von 1,2 Litern. Alle Verlaufsp Parameter (FEV₁, RV, VC, SGRQ, 6MGT) besserten sich nach der Intervention signifikant. Die Perfusion des ZL in der Voruntersuchung zeigte keinen Einfluss auf den Therapieerfolg. Hingegen hatten Patienten mit hoher Perfusion des INL in der Voruntersuchung eine signifikant größere Verbesserung im 6MGT nach der Therapie als Patienten mit niedriger INL-Perfusion (58,75 m vs. 7,95 m, $p = 0,014$). Probanden mit hohem HI zeigten einen signifikant größeren Anstieg der FEV₁ nach der Ventilimplantation als Probanden mit niedrigem HI (32,70 % vs. 14,85 %, $p = 0,012$). Übereinstimmend zeigten sich moderate, aber signifikante Korrelationen zwischen INL-Perfusion und $\Delta 6MGT$ sowie zwischen HI und ΔFEV_1 , während sich keine Korrelation der ZL-Perfusion zu den Verlaufsp Parametern zeigte.

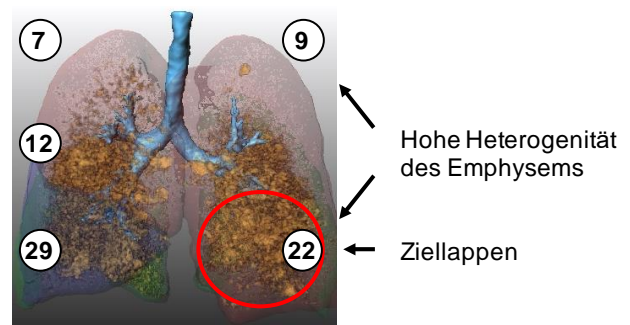
Eine graphische Zusammenfassung der Hauptaussagen findet sich in Abbildung 16.

A. Perfusion des INL



Besseres Ansprechen im 6MGT

B. Heterogenität des Emphysems



Besseres Ansprechen in der FEV1

Abbildung 16. Überblick über die Ergebnisse der Arbeit. Probanden mit hoher Perfusion des ipsilateralen nicht behandelten Lappens (INL) profitieren mit einer besseren Leistung im 6-Minuten-Gehtest (6MGT), während Probanden mit heterogenem Emphysem ein größeres Ansprechen der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) zeigen. **A.** Perfusionsszintigraphie vor ELVR. Die Zahlen beschreiben die prozentuale Perfusion in jedem Lungenfeld als Anteil der Lungenperfusion aller Lungenfelder. Ansicht von ventral, die Werte wurden jedoch im geometrischen Mittel berechnet. **B.** Computertomographie nach softwarebasierter Visualisierung des Lungenemphysems. Braune Areale kennzeichnen Lungenemphysem. Die Zahlen beschreiben den prozentualen Anteil des jeweiligen Lungenlappens, der von Emphysem betroffen ist. Ansicht von ventral.

5.2 Ziellappen

Der ZL der ELVR wurde bei Evaluation der Patienten vor der Therapie anhand der CT und der Ergebnisse der ChartisTM-Untersuchung zur CV ausgewählt (siehe Abschnitt 3.2). Da sich in der Evaluation die linke Lunge oft geeigneter zur Ventilimplantation zeigte, wurde hauptsächlich die linke Lunge mit Ventilen behandelt, insbesondere der LUL (siehe Abbildung 7). Hingegen wurden in bisherigen Studien vor allem die Oberlappen behandelt [65, 69, 74]. Eberhardt et al. fanden für die ELVR keine Unterschiede im Ansprechen und in der Sicherheit zwischen der Behandlung von Ober- oder Unterlappen [92], im Gegensatz zur Studienlage bei LVRS [60]. Da die Therapieerfolge dieser Studie mit den bisherigen Studien vergleichbar sind, können wir diese Beobachtung bestätigen. Dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass die in dieser Arbeit gefunden Selektionskriterien sich vor allem auf den hauptsächlich behandelten linken Unterlappen beziehen und andere Lungenlappen andere Ergebnisse zeigen.

5.3 Diskussion des Therapieerfolgs

Die bisher in der Literatur beschriebenen Beobachtungen zum Therapieerfolg zeigten eine signifikante Verbesserung der Verlaufsparemeter nach ELVR, die AusmaÙe variierten jedoch stark. Einen kurzen Überblick über die Studienlage gibt Tabelle 4 (Seite 25). Die beidseitige Implantation von Ventilen ohne vollständige Okklusion der Lungenlappen lieferte in Studien wenig erfolgversprechende Ergebnisse [66, 67]. Den Effekt von unilateraler Ventilimplantation mit vollständiger Okklusion der Luftwege untersuchten bis zum aktuellen Zeitpunkt fünf größere prospektive Studien (VENT [65], Euro-VENT [74], Chartis [68], BeLieVeR-HiFi [75] und STELVIO [83]). Dabei zeigte die VENT-Studie zunächst nur geringe und klinisch unbedeutende Erfolge, die späteren Studien konnten durch erweiterte Kriterien zur Patientenselektion das Therapieergebnis deutlich verbessern. Auch in einigen Meta-Analysen mit Einschluss kleinerer Studien konnte eine signifikante Besserung der Verlaufsparemeter durch ELVR gezeigt werden [93–95].

Die in dieser Studie gezeigten Therapieerfolge sind vergleichbar mit den früheren Studien, teilweise sind sie sogar etwas besser: Der Anstieg des 6MGT lag bei +34,58 m und damit im Mittelfeld der bisher beschriebenen Werte (+9,3 m [65] bis +67,4 m [85]). Die Verringerung des SGRQ um 10,12 Punkte ist vergleichbar mit den Ergebnissen der Chartis-Studie [68], während die übrigen Studien geringere Absenkungen zeigten. Die Veränderung der FEV1 fiel hingegen mit +23,76 % deutlich besser aus als bisher beschrieben. Nur die BeLieVeR-HiFi-Studie und die STELVIO-Studie zeigten einen vergleichbaren Anstieg der FEV1 im Mittelwert [75, 83]. Allerdings war in der BeLieVeR-HiFi-Studie der Anstieg im Median deutlich niedriger (Δ FEV1 Mittelwert +24,77 %; Median +8,77 %) [75]. Dies deutet darauf hin, dass nur wenige Patienten einen ausgeprägten Anstieg der Verlaufsparemeter zeigten, der Großteil der Patienten jedoch nur geringe Verbesserungen hatte. In dieser Studienpopulation war der Therapieerfolg deutlich gleichmäßiger verteilt (Δ FEV1 Mittelwert +23,76 %; Median +21,71 %), es zeigte sich aber ebenfalls eine große Spanne von Nicht-Ansprechen bis zu sehr gutem Therapieerfolg, wie sich an den hohen Standardabweichungen ablesen lässt.

Diese Ergebnisse stützen somit die Aussagen der bisherigen Studien zur Wirksamkeit der ELVR. Das bessere Ansprechen in den neueren Studien (BeLieVeR-HiFi, STELVIO) und in dieser Kohorte lässt sich einerseits durch konsequentes Anwenden der neuen Selektionskriterien wie dem Ausschluss von CV erklären, die früheren Studien noch nicht

zur Verfügung standen. Andererseits zeigte sich in dieser Arbeit auch eine deutlich stärkere Volumenreduktion des ZL als in bisherigen Studien, die für das bessere Ansprechen ursächlich sein könnte. Die durchschnittliche Volumenreduktion des ZL lag bei über 70 %; von 46 Probanden erreichten 42 (91 %) den vorher beschriebenen Grenzwert von 350 ml. Wir führen diese stärkere Volumenreduktion unter anderem auf die erneute Ventilimplantation bei Patienten ohne Therapieerfolg zurück, die bei 13 Patienten durchgeführt wurde. Möglicherweise können somit Patienten nach einer erfolglosen ersten Ventilimplantation von einem zweiten Behandlungsversuch profitieren. Auch sollte der Grenzwert zur erfolgreichen Volumenreduktion von 350 ml kritisch hinterfragt werden, durch die mittlerweile verbesserte Patientenselektion und vermehrte Therapieerfahrung könnte wahrscheinlich ein höherer Grenzwert definiert werden.

Trotz der hohen Volumenminderung im ZL zeigte sich allerdings nach wie vor eine breite Streuung des Therapieerfolges. Folglich scheint die Volumenreduktion zwar ein bedeutender Faktor für das klinische Ansprechen zu sein, kann den Therapieerfolg aber nicht als einziger Parameter abbilden. Sie sollte daher auch nicht als alleiniger Surrogatmarker für das klinische Ansprechen verwendet werden. Passend zu dieser Beobachtung fanden wir für die Volumenreduktion eine signifikante, aber nur moderate Korrelation zur Besserung der Lungenfunktion und keine Korrelation zur Besserung des SGRQ und des 6MGT.

Da in dieser Studie eine Kontrollgruppe fehlt, sind die Ergebnisse zum Therapieerfolg für sich alleine genommen nicht sehr aussagekräftig. In Zusammenhang mit den bereits publizierten Studien kann jedoch das positive Ergebnis der ELVR nachvollzogen werden. Auch in dieser Studienpopulation zeigte sich eine große Streubreite des Ansprechens auf die Therapie. Daraus ergibt sich die Frage, ob die Einschlusskriterien weiter verbessert werden können, um Patienten mit geringeren Erfolgsaussichten vor der Therapie erkennen zu können.

5.4 Korrelationen der Verlaufsparemeter

Wie aufgrund der gleichen Untersuchungsmethode zu erwarten, zeigten die Lungenfunktionsparameter untereinander signifikante moderate Korrelationen. Die Volumenminderung zeigte schwache bis moderate Korrelationen zu den Veränderungen in der Lungenfunktion. Dies stimmt teilweise mit bisherigen Arbeiten überein, welche die

Volumenreduktion als wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie sehen [68, 69, 82]. Dass die Korrelation allerdings nur moderat ausfällt, ist ein Hinweis darauf, dass der Therapieerfolg nicht ausschließlich an der Volumenminderung gemessen werden kann. Weiterhin zeigte die Volumenminderung im ZL keine signifikante Korrelation zu Δ SGRQ und Δ 6MGT. Für die Verbesserung dieser Verlaufsparemeter scheinen also andere Faktoren bedeutender zu sein als die Volumenminderung.

Tatsächlich zeigte die Veränderung des 6MGT zu keinem anderen Verlaufsparemeter eine signifikante Korrelation. Andere Arbeiten zur ELVR beschrieben bisher keine Korrelationsanalyse der Verlaufsparemeter, sodass diese Beobachtung nicht mit weiteren Studien vergleichen werden kann. Generell zeigte der 6MGT bei COPD-Patienten jedoch eine signifikante Assoziation zur Lungenfunktion [96, 97]. Die fehlende Korrelation des 6MGT zu den anderen Verlaufsparemetern könnte bedeuten, dass die Veränderung der körperlichen Leistungsfähigkeit nach ELVR nur teilweise mit Veränderungen der Lungenfunktion und des SGRQ assoziiert ist. Patienten könnten also durchaus mit der Lungenfunktion oder dem 6MGT unabhängig voneinander profitieren. Es könnte aber auch ein Hinweis darauf sein, dass der 6MGT nur bedingt als Verlaufsparemeter der ELVR geeignet ist. In jedem Fall sollten weitere Paremeter körperlicher Leistungsfähigkeit für die Auswertung der ELVR untersucht werden. In Frage kämen beispielsweise die Ergometrie oder die tatsächliche tägliche Bewegungsweite der Patienten.

5.5 Korrelation von Perfusion und Emphysemheterogenität

Die Korrelationsanalyse zeigte einen moderaten negativen Zusammenhang zwischen ES und Perfusion der einzelnen Lungenlappen (Abbildung 10). Auf den ersten Blick scheinen Emphysem und Perfusion also miteinander verbunden zu sein. Allerdings ist der Zusammenhang im LOL und LUL, die größtenteils mit Ventilen therapiert wurden, deutlich schwächer ausgeprägt als im ROL.

Der HI wird durch eine weitere Berechnung aus dem ES ermittelt. Im Gegensatz zum ES zeigte sich zwischen HI und ZL-Perfusion bzw. INL-Perfusion kein statistisch signifikanter Zusammenhang (Abbildung 11). Übereinstimmend fanden sich auch keine signifikanten Unterschiede in der Gruppeneinteilung nach hoher und niedriger ZL- und INL-Perfusion sowie hohem und niedrigem HI (Tabelle 10 und Tabelle 11). Insbesondere die Gruppen

von INL-Perfusion und HI sind mit einem p-Wert von 1,0 sehr homogen verteilt, was eine ausgeprägte Wechselwirkung zwischen beiden Parametern sehr unwahrscheinlich macht (Tabelle 10).

Zusammenfassend scheinen HI und Lungenperfusion in dieser Studienpopulation trotz ihrer pathophysiologischen Verbundenheit voneinander unabhängige Parameter zu sein. Insbesondere die INL-Perfusion und der HI zeigen keine Wechselwirkungen. Dies erklärt auch, warum HI und INL-Perfusion in dieser Arbeit Einfluss auf zwei unterschiedliche Verlaufsparemeter zeigen können.

Da die Beziehung zwischen HI und Lungenperfusion unseres Wissens nach bisher noch nicht in anderen Studien untersucht wurde, können diese Ergebnisse nicht mit bisherigen Arbeiten verglichen werden. Es ist durchaus denkbar, dass der fehlende Zusammenhang zwischen Perfusion und HI eine Besonderheit dieser Studienpopulation darstellt und auf die hauptsächliche Behandlung der linken Lunge beruht, die bereits eine deutlich schlechtere Korrelation zwischen Perfusion und ES zeigte. Daher sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Wechselwirkungen zwischen Perfusion und HI abschließend beurteilen zu können.

Durch eine automatische Quantifizierung von SPECT-Aufnahmen (siehe Abbildung 17) könnten die Daten zur Lungenperfusion deutlich verbessert werden. In Kombination mit einer CT wäre die Berechnung der absoluten Perfusion für jeden einzelnen Lungenlappen möglich, wie bereits jetzt für jeden einzelnen Lungenlappen der ES berechnet wurde. Auch könnten die Lungenlappen exakt voneinander abgegrenzt werden und die ungenaue Einteilung in Ober-, Mittel- und Unterfeld verlassen werden. Durch die verbesserten Daten wären auch genauere Rückschlüsse auf die Wechselwirkungen zwischen Perfusion und Emphysem möglich. Entsprechende Software wird aktuell in Studien untersucht und noch nicht verbreitet eingesetzt, sie konnte daher in der vorliegenden Arbeit nicht verwendet werden [98].

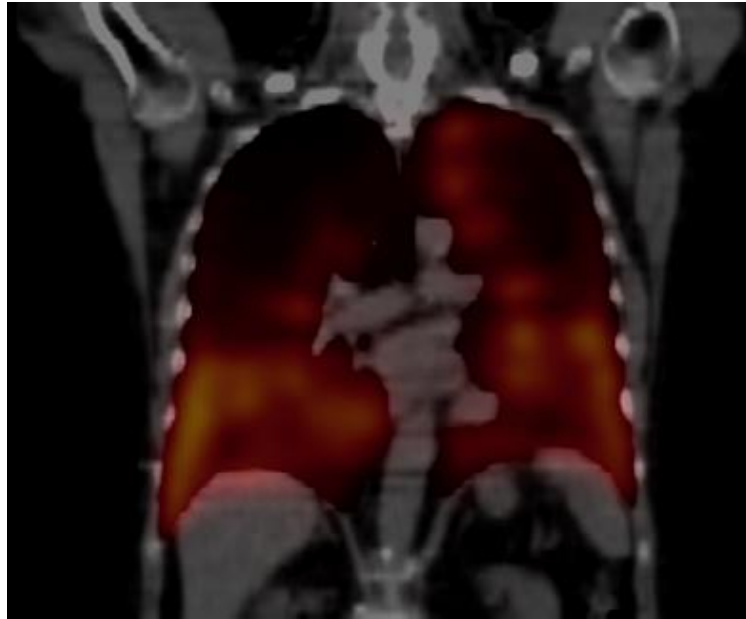


Abbildung 17. SPECT-Aufnahme einer Lunge. Die Lungendurchblutung wird rot leuchtend dargestellt. Mithilfe einer kombinierten Software-Analyse von SPECT- und CT-Daten könnte die Perfusion für jeden Lungenlappen exakt quantifiziert werden. Mit Dank an die Klinik für Nuklearmedizin der Charité Berlin.

5.6 Einfluss der Lungenperfusion auf den Therapieerfolg

Die Lungenperfusionsszintigraphie wurde bereits in vielen Publikationen zur ELVR und LVRS untersucht. Ihre Bedeutung für die Therapie ergibt sich aus den Beobachtungen zu physiologischen Veränderungen der Perfusion durch die Volumenreduktion:

Nach LVRS zeigte sich in einer Pilotstudie in den verbleibenden Lungenabschnitten eine Abnahme von Ventilations-/Perfusions-Inhomogenitäten und Shuntblutfluss. Der dadurch verbesserte Gasaustausch könnte eine Säule des Therapieerfolgs durch LVRS darstellen [99]. Chung et al. zeigten für die ELVR nach der Intervention eine deutliche Reduktion der Perfusion auf der behandelten Lungenseite bei gleichzeitiger Zunahme auf der kontralateralen Lungenseite [100]. Andere Studien konnten diesen Effekt bestätigen und präzisierten, dass sich die abnehmende Perfusion des ZL auf die kontralaterale Lunge sowie auf den INL umverteilt [85, 101, 102]. Diese Beobachtung demonstriert die Bedeutung des INL, da er wie auch die kontralaterale Lunge mit der Durchblutung auch den Gasaustausch und somit die Funktion des nun atelektatischen ZL übernimmt. Insofern ist die Schlussfolgerung dieser Arbeit, dass die Perfusion des INL vor der

Intervention Einfluss auf den Therapieerfolg haben könnte, pathophysiologisch gut erklärbar.

Die Lungenperfusionsszintigraphie wird bereits routinemäßig zur besseren Klassifizierung der Lungenfunktion vor LVRS und ELVR durchgeführt [60, 65, 103]. Darüber hinaus haben mehrere Studien den möglichen Einfluss der Lungenperfusion auf den Therapieerfolg der LVRS oder ELVR mit unterschiedlichen Ergebnissen untersucht: Thurnheer et al. analysierten den Einfluss der Heterogenität der Lungenperfusion auf den Therapieerfolg der LVRS [104]. In ihrer Studie zeigten sich jedoch vor allem die Emphysemheterogenität im CT und die präoperative Hyperinflation entscheidend für eine Besserung der Verlaufparameter. Die Perfusionsszintigraphie könnte allerdings bei unklarem CT-Befund wichtige Zusatzinformationen liefern [104]. Hingegen ergab eine andere Studie zur LVRS, dass Patienten mit niedriger Perfusion in den Oberlappen ein höheres Überleben zeigten [62]. Kotloff et al. fanden zusätzlich heraus, dass Patienten mit niedriger Oberlappenperfusion nach LVRS bessere Ergebnisse im 6MGT erzielten [80]. Sie fanden also einen Zusammenhang zwischen Lungenperfusion und 6MGT für die LVRS, wie diese Arbeit für die ELVR.

In einer neueren Studie untersuchten Argula et al. die Auswirkungen der Lungenperfusion auf das Ergebnis nach ELVR [81]. Sie führten dazu eine retrospektive Analyse der Daten aus der VENT-Studie durch. Die Methodik einer Dreiteilung des Perfusionsszintigramms und der Gruppenteilung am Median war dieser Arbeit sehr ähnlich. Es wurde aber ausschließlich die Auswirkungen der ZL-Perfusion untersucht. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass eine niedrige Perfusion im ZL zu einer verbesserten Leistung im 6MGT nach ELVR gegenüber Patienten mit hoher Perfusion im ZL führt [81].

In dieser Studie wurde zusätzlich zum Einfluss der ZL-Perfusion auch der von Argula et al. nicht untersuchte Einfluss der INL-Perfusion auf das Therapieergebnis analysiert. Nach den Ergebnissen dieser Arbeit führt eine hohe Perfusion des INL zu besseren Ergebnissen im 6MGT nach der Intervention. Allerdings ergab sich im Gegensatz zu den Ergebnissen von Argula et al. in dieser Studienpopulation kein Einfluss der Perfusion des ZL auf den Therapieerfolg. Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass Argula et al. den Probanden größtenteils Ventile in die Oberlappen implantierten [81], während in dieser Arbeit vor allem die Unterlappen therapiert wurden (siehe Abbildung 7). Der besonders häufig therapierte linke Unterlappen zeigte bereits vor Intervention eine

deutlich niedrigere Perfusion als die übrigen Lappen (siehe Seite 39). Durch diese bereits vorbestehende Minderperfusion könnte die Beurteilbarkeit der ZL-Perfusion eingeschränkt sein. Weitere Studien mit ausgeglichener Ziellappenverteilung und größerer Fallzahl, um eine Subgruppenanalyse zu ermöglichen, wären notwendig, um diese Frage zu beantworten.

In Anbetracht der Tatsache, dass sowohl Argula et al. [81] als auch diese Studie einen Einfluss der Lungenperfusion auf den 6MGT feststellten und hohe INL-Perfusion in der Regel mit niedriger ZL-Perfusion einhergeht, gehen wir davon aus, dass beide Ergebnisse sich gegenseitig ergänzen: Sowohl niedrige Perfusion im ZL als auch hohe Perfusion im INL erhöhen die Leistung im 6MGT nach Therapie. Optimal für die ELVR wäre also eine Kombination aus niedriger ZL-Perfusion und hoher INL-Perfusion.

Der 6MGT ist ein wichtiger Test für die Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und eignet sich als Verlaufsparemeter bei COPD [105]. Niedrigere Leistung im 6MGT wurde mit erhöhter Mortalität durch die COPD in Zusammenhang gebracht [106, 107], daher hat der beobachtete Einfluss der Perfusion auf den 6MGT möglicherweise auch Auswirkungen auf die in dieser Arbeit nicht untersuchte Mortalität in der Studienpopulation. Neben dem 6MGT gibt es jedoch auch eine Reihe weiterer etablierter Methoden zur Erfassung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Um festzustellen, ob sich der Einfluss der Perfusion auch auf diese anderen Methoden überträgt, wären weitere Studien sehr interessant, um die Auswirkungen der Lungenperfusion auf 6MGT, Fahrradergometrie und Laufbandergometrie zu untersuchen. Diese Leistungstests für COPD unterscheiden sich sowohl in ihrer Aussagekraft als auch in ihren Determinanten [108, 109].

Da insbesondere bei schwerer COPD die Leistungsfähigkeit in Untersuchungen nicht immer mit der tatsächlichen Lebensqualität und Belastbarkeit im häuslichen Umfeld korreliert, wären hier geeignetere Messmethoden wünschenswert. Beispielweise wären ein Schrittzähler oder eine Auswertung der tatsächlichen täglichen Bewegungsweite mithilfe des Mobiltelefons interessante Methoden, welche die Änderungen der Aktivität im täglichen Alltag durch die Therapie messen könnten.

5.7 Einfluss des Heterogeneity Index auf den Therapieerfolg

Das heterogene Lungenemphysem wurde bereits in Studien zur LVRS als ein Kriterium des Therapieerfolgs identifiziert. Patienten mit einem vor allem auf die Oberlappen konzentriertem Emphysem zeigten ein besseres Therapieansprechen und Überleben als andere Subgruppen [60]. Für die ELVR beschrieb die VENT-Studie ein deutlich stärkeres Ansprechen der Patienten mit hohem HI (Grenzwert 15 %) in FEV1 und 6MGT [65]. Auch die STELVIO-Studie demonstrierte einen größeren Anstieg der Verlaufparameter bei heterogenem Lungenemphysem [83]. Hingegen fanden andere Studien keinen Einfluss der Emphysemheterogenität auf den Therapieerfolg [74, 82].

Die Heterogenität wird in Studien jedoch unterschiedlich gemessen und definiert. Die NETT-Studie (LVRS) und einige weitere bestimmten den HI visuell anhand der CT-Aufnahmen [60, 75]. Dieses Vorgehen führt jedoch zu subjektiven und nicht sicher reproduzierbaren Ergebnissen. Hingegen wurde in der VENT-Studie eine automatisierte computergestützte Auswertung der CT-Bilder angewandt. Der HI wurde dabei als Differenz des Emphysemanteils der Lungenlappen auf der jeweiligen Seite berechnet. Diese Definition wurde von der vorliegenden und weiteren Arbeiten übernommen [65, 68, 74]. Die VENT-Studie teilte ihre Studienpopulation am Median des HI bei 15 % und zeigte ein deutlich besseres Ansprechen der Patienten mit hohem HI in FEV1 und 6MGT. Der Median von 15 % wurde von anderen Studien als Grenzwert verwendet, eine dezidierte Analyse zur Ermittlung eines klinischen Grenzwertes erfolgte jedoch bisher nicht.

Da unsere Studienpopulation im Durchschnitt ein deutlich homogeneres Emphysem zeigte, verwendeten wir nicht den festen Grenzwert der VENT-Studie von 15 %. Stattdessen teilten wir die Population wie schon die VENT-Studie am Median des HI (12,2 %), um die Ergebnisse nicht durch eine zu geringe Probandenzahl mit einem HI > 15 % zu verfälschen. Folglich verwendete diese Arbeit einen anderen Grenzwert als bisherige Arbeiten. Zur Beurteilung des Einflusses der Emphysemheterogenität auf das Therapieergebnis ist das Vorgehen jedoch gut geeignet. Die Korrelationsanalyse zwischen HI und den Verlaufparametern gibt darüber hinaus Aufschluss über die Wechselwirkung zwischen diesen Parametern ohne Verwendung eines Grenzwertes.

In dieser Studie wurde ein signifikant höherer Anstieg der FEV1 in der Gruppe mit einem HI > 12,2 % verglichen mit Gruppe mit niedrigem HI beobachtet, jedoch zeigte sich kein Unterschied im 6MGT und anderen Verlaufparametern zwischen beiden Gruppen.

Passend zu diesem Ergebnis zeigte sich eine signifikante moderate Korrelation zwischen HI und FEV1. Damit stimmen die Ergebnisse im Wesentlichen mit den Daten der STELVIO-Studie überein [83], die ebenfalls einen tendenziell besseren Anstieg der FEV1 bei heterogenem Lungenemphysem und keinen Unterschied für den 6MGT fand. Auch die VENT-Studie zeigte bei heterogenem Lungenemphysem einen besseren Anstieg der FEV1, zusätzlich aber auch des 6MGT [65]. Hingegen konnten andere Studien keinen Zusammenhang zwischen HI und Verlaufsparemtern finden [74, 82]. Somit lässt sich noch keine sichere Antwort zum Einfluss der Emphysemheterogenität auf den Therapieerfolg geben. Möglicherweise sind die unterschiedlichen Ergebnisse auf die verschiedenen Grenzwerte zurückzuführen (12,2 % vs. 15 %). Die Korrelationsanalyse zeigte in dieser Arbeit jedoch auch unabhängig vom Grenzwert einen Einfluss der HI auf die FEV1. Außerdem könnte der Einfluss des HI in der linken Lunge, die in dieser Kohorte hauptsächlich therapiert wurde, größer sein als in der rechten Lunge.

Schuhmann et al. fanden in ihrer Arbeit keine Beeinflussung der Volumenreduktion des ZL durch den HI [69]. Übereinstimmend fand sich in dieser Arbeit ebenfalls keine Korrelation zwischen der Volumenminderung und dem HI. Es fand sich allerdings dennoch ein stärkerer Anstieg der FEV1 bei Patienten mit heterogenem Emphysem. Daher wäre es interessant, ob in der Kohorte von Schuhmann et al. ebenfalls ein höherer Anstieg der FEV1 bei heterogenem Emphysem zu finden ist [69].

Es ist anzumerken, dass in dieser Studienpopulation auch Patienten mit homogenem Lungenemphysem ($HI < 12,2\%$) deutliche Verbesserungen der Verlaufsparemter durch ELVR zeigten, allerdings in signifikant geringerem Umfang als Patienten mit einem $HI > 12,2\%$. So stieg die FEV1 im Mittel immerhin um $14,85 \pm 19,92\%$. Daher könnten bei sorgfältiger Selektion möglicherweise auch Patienten mit homogenem Emphysem von der ELVR profitieren, auch wenn der Therapieerfolg bei heterogenem Emphysem größer zu sein scheint. Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt eine Studie für die LVRS: Patienten mit homogenem Emphysem zeigten zwar ein geringeres Ansprechen, könnten aber dennoch bei sorgfältiger Patientenselektion signifikant von der Therapie profitieren [110]. Allerdings erfolgte die Bestimmung des HI in dieser Studie visuell und nicht automatisiert [110]. Für die ELVR untersucht derzeit eine prospektive Studie die Möglichkeit einer ELVR bei Patienten mit homogenem Lungenemphysem, sodass in Zukunft weitere Informationen zu dieser Frage zu erwarten sind [70].

Pathophysiologisch lässt sich die Bedeutung des HI womöglich mit folgender Hypothese erklären: Bei hohem HI ist ein Lungenlappen weniger vom Emphysem betroffen, wird aber in seiner Funktion durch den stärker überblähten emphysematösen Nachbarlappen eingeschränkt. Nach Volumenreduktion dieses Lungenlappens (des ZL) durch die Ventiltherapie kann sich der weniger geschädigte ipsilaterale Lungenlappen ausdehnen und dadurch die Atemmechanik verbessern. Bei homogenem Lungenemphysem wirkt sich die Volumenreduktion des ZL zwar ebenso positiv auf den ipsilateralen Lungenlappen aus, dieser verbessert aber aufgrund seines relativ stärkeren emphysematösen Umbaus als bei heterogenem Lungenemphysem nur in geringerem Umfang die Atemmechanik. Somit lässt sich anhand dieser Hypothese auch erklären, warum Patienten mit homogenem Emphysem ebenfalls von der Therapie profitieren, wenn auch in geringerem Ausmaß.

Weitere Studien sollten verschiedene mögliche Grenzwerte des HI untersuchen und auch eine Korrelationsanalyse durchführen. So könnte auch ein Grenzwert des HI für die Verwendung im klinischen Alltag definiert werden. Aktuell wird darüber hinaus auch die Betrachtung von intralobärer Heterogenität gegenüber der bisher verwendeten interlobären Heterogenität diskutiert, eventuell wird also in Zukunft auch die spezifische Behandlung einzelner Lungensegmente ermöglicht [111].

In Anbetracht der aktuellen Studienlage ist es durchaus wahrscheinlich, dass sich die ELVR als Therapiemodell bei schwerer emphysematöser COPD etablieren wird. Die automatisierte Berechnung des HI erfordert allerdings aufwendige Softwarelösungen, die im Rahmen von Studien vertretbar und auch wichtig sind, jedoch im klinischen Alltag schwierig umgesetzt werden können. Daher wären für die klinische Verwendung visuelle Methoden zur Evaluierung des HI hilfreicher.

5.8 Limitationen

Bei der Interpretation dieser Arbeit sind einige Einschränkungen zu beachten. Es handelt sich um eine retrospektive Analyse, in deren Rahmen nur bereits vorhandene Daten verwendet und fehlende Daten nicht nachträglich erhoben werden konnten. Daher ist der Datensatz unvollständig (siehe Tabelle 7, Seite 40). Weiterhin zeigte sich bei der Auswertung des Einflusses der Perfusion auf das Therapieergebnis, dass die

Patientengruppen nicht für alle Parameter homogen verteilt waren, sodass ein Selektionsbias nicht sicher ausgeschlossen werden kann.

Zur Auswertung der Lungenperfusion führten wir eine SPECT-Untersuchung durch. Aus Mangel an einer technischen Möglichkeit, dreidimensionale SPECT-Daten zu quantifizieren, verwendeten wir allerdings zur Auswertung die klassischen planaren Visualisierungen. Durch diese Darstellung gehen Informationen des dreidimensionalen Bildes verloren, außerdem spiegelt die Dreiteilung einer planaren Aufnahme die Grenzen der Lungenlappen nur sehr ungenau wider. Daher könnte die Analyse durch weitere technische Entwicklungen, die eine Quantifizierung von SPECT-Daten ermöglichen, deutlich verbessert werden. Dennoch muss bedacht werden, dass eine Software-basierte Analyse von SPECT-Daten zwar wissenschaftlich sehr interessant ist, aber zurzeit für den klinischen Alltag noch impraktikabel ist. Daher übernimmt die Perfusionsszintigraphie für die Patientenselektion trotz dieser Einwände aktuell noch eine wichtige Rolle. In Zukunft könnte sich dies jedoch bei zunehmender Verfügbarkeit von SPECT und der Analysesoftware ändern.

Die beobachtete niedrige Perfusion im ZL gegenüber den anderen Lungenlappen (siehe Seite 39) ist sehr eindrücklich. Dies ist teilweise darauf zurückzuführen, dass die Lungenperfusionsszintigraphie bei der Wahl des ZL berücksichtigt wurde und geringe Perfusion als mögliches positives Auswahlkriterium beschrieben worden ist [81]. Warum insbesondere der linke Unterlappen mit einer niedrigen Perfusion verbunden war und unter anderem deshalb am häufigsten als ZL gewählt wurde, kann die vorliegende Arbeit nicht beantworten. Möglicherweise handelt es sich um eine Besonderheit dieser Studienpopulation. Durch die geringe ZL-Perfusion ist die Aussagekraft der Arbeit in Bezug auf den Einfluss der ZL-Perfusion auf den Therapieerfolg eingeschränkt.

Die Teilung am Median eignet sich nicht zur repräsentativen Ermittlung eines geeigneten klinischen Grenzwertes, zur Hypothesengenerierung in einer retrospektiven Kohorte ist die Methode jedoch gut zu verwenden. Die geringe Fallzahl der Studie ist der neuen Therapiemethode und den engen Einschlusskriterien geschuldet, die beispielsweise alle Patienten mit CV ausschlossen, um den Einfluss von Störfaktoren zu vermindern.

Patienten, denen die Ventile aufgrund einer Komplikation explantiert werden mussten oder die nicht zur Verlaufskontrolle erschienen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Es ist durchaus denkbar, dass einige dieser Patienten aufgrund ihrer

schlechten gesundheitlichen Situation nicht erschienen sind. Eine Intention-to-treat-Studie könnte daher den Therapieerfolg der ELVR genauer beurteilen. Die Aussagen zu Perfusion und Heterogenität als Selektionskriterien sollten davon jedoch unberührt sein, da sowohl die Hoch- als auch die Niedriggruppen betroffen wären und sich ausgleichen würden.

5.9 Ausblick

Die aktuelle Studienlage skizziert die ELVR als vielversprechende Behandlungsmethode des schweren Lungenemphysems, die sich durchaus im klinischen Alltag etablieren könnte. Weitere Studien, welche die neu gefunden Selektionskriterien berücksichtigen, werden genauere Aussagen über Möglichkeiten und Grenzen der ELVR treffen können. Zu nennen ist hier unter anderem die LIBERATE-Studie in den USA. Daten zu langfristigen Erfolgen und auch langfristigen Überlebensvorteilen liegen aufgrund der relativ jungen Therapiemethode bisher nicht vor. Entsprechende Studien sind erst in einigen Jahren zu erwarten.

Ein Schwerpunkt der zukünftigen klinischen Forschung sollte weiterhin auf die große Spannbreite der klinischen Erfolge gelegt werden. Für Patienten ohne signifikantes Ansprechen auf die ELVR sind alternative Therapieformen zu bevorzugen, da die Ventilimplantation schwere Nebenwirkungen wie beispielsweise die Entwicklung eines Pneumothorax mit sich führen kann. Durch ein besseres Verständnis von Prädiktoren des Therapieerfolgs könnten die Einschlusskriterien der ELVR dahingehend verbessert werden, Patienten ohne Aussicht auf klinisches Ansprechen bereits vor der Intervention zu erkennen. Die Ergebnisse dieser Arbeit legen einen Grundstein für weitere diesbezügliche Studien: Der bislang noch nicht untersuchte Einfluss der Perfusion des INL auf die körperliche Leistungsfähigkeit sollte in prospektiven Studien verifiziert werden.

Der mögliche Einfluss der Emphysemheterogenität wurde bisher vor allem aus Studien zur LVRS übernommen und nur in Subgruppenanalysen für die ELVR nachgewiesen. Prinzipiell konnte in dieser Arbeit das bessere Therapieansprechen bei heterogenem Emphysem nachvollzogen werden. Allerdings zeigten auch Patienten mit homogenem Emphysem einen geringeren, aber dennoch beachtlichen Anstieg der Verlaufsparemeter. Daher erscheint eine Ventilimplantation für Patienten mit heterogenem Emphysem und

ohne CV empfehlenswert. Das Ansprechen bei Patienten mit homogenem Emphysem kann weiterhin nicht sicher vorhergesagt werden. Derzeit befindet sich eine prospektive Studie in der Durchführung, die ELVR sowohl bei homogenen als auch bei heterogenem Emphysem untersucht [70]. Anhand ihrer Ergebnisse werden genauere Informationen und Empfehlungen für die ELVR bei homogenem Lungenemphysem erhofft.

Darüber hinaus sind weitere Fortschritte im Bereich der alternativen Möglichkeiten der Lungenvolumenreduktion, wie zum Beispiel Spiralen, zu erwarten. Insbesondere ist interessant, ob sich die Ventilimplantation und die alternativen Verfahren gegenseitig ergänzen können, ob also ein Patient, der sich beispielsweise aufgrund von CV nicht für eine Ventilimplantation eignet, durch andere Verfahren profitieren könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Schuermann D, Huebner R-H. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1245–59.
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, AlMazroa MA, Alvarado M, Anderson HR, Anderson LM, Andrews KG, Atkinson C, Baddour LM, Barker-Collo S, Bartels DH, Bell ML, Benjamin EJ, Bennett D, Bhalla K, Bikbov B, Abdulhak AB, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2095–2128.
3. WHO fact sheet on chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Revised January 2015. Genf, Schweiz: World Health Organization, 2015 (Accessed Jun 22, 2015: at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>).
4. Ford ES, Croft JB, Mannino DM, Wheaton AG, Zhang X, Giles WH. COPD Surveillance - United States, 1999-2011. *Chest* 2013; 144: 284–305.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006; 3: e442.
6. Feenstra TL, van Genugten MLL, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van Mölken MPMH. The Impact of Aging and Smoking on the Future Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 590–96.
7. Ford ES, Murphy LB, Khavjou O, Giles WH, Holt JB, Croft JB. Total and state-specific medical and absenteeism costs of COPD among adults aged ≥ 18 years in the united states for 2010 and projections through 2020. *Chest* 2015; 147: 31–45.
8. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436–42.
9. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Chronic Obstructive Lung Disease. A Report of the Surgeon General.

Washington, D.C., 1984 (Accessed Jun 27, 2015: at <http://profiles.nlm.nih.gov/NN/B/C/C/S/>).

10. Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agustí A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The Natural History of Chronic Airflow Obstruction Revisited. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 3–10.
11. Wilson D, Adams R, Appleton S, Ruffin R. Difficulties identifying and targeting COPD and population-attributable risk of smoking for COPD: A population study. *Chest* 2005; 128: 2035–42.
12. Rosenberg S, Kalhan R, Mannino D. Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Prevalence, Morbidity, Mortality, and Risk Factors. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 457–69.
13. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, Washko G, Regan EA, Crapo JD, Silverman EK, DeMeo DL. Early-Onset Chronic Obstructive Pulmonary Disease Is Associated with Female Sex, Maternal Factors, and African American Race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 414–20.
14. Bagdonas E, Raudoniute J, Bruzauskaite I, Aldonyte R. Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 995–1013.
15. Orozco-Levi M, Garcia-Aymerich J, Villar J, Ramirez-Sarmiento A, Antó JM, Gea J. Wood smoke exposure and risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27: 542–46.
16. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest* 2004; 126: 59–65.
17. Stoller JK, Aboussouan LS. A Review of α 1-Antitrypsin Deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 246–59.
18. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 347–65.
19. McDonough JE, Yuan R, Suzuki M, Seyednejad N, Elliott WM, Sanchez PG,

- Wright AC, Geffter WB, Litzky L, Coxson HO, Paré PD, Sin DD, Pierce RA, Woods JC, McWilliams AM, Mayo JR, Lam SC, Cooper JD, Hogg JC. Small-Airway Obstruction and Emphysema in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2011; 365: 1567–75.
20. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–53.
21. Reilly JR, Silverman EK, Shapiro SD. Chronische obstruktive Lungenerkrankung. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 18th ed. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2012: 2322–32.
22. Barnes PJ. Asthma bronchiale. In: Dietel M, Suttorp N, Zeitz M, eds. *Harrisons Innere Medizin*. 18th ed. Berlin, Deutschland: ABW Wissenschaftsverlag, 2012: 2262–78.
23. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22: 672–88.
24. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway Inflammation and Bronchial Bacterial Colonization in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 991–98.
25. Sze MA, Dimitriu PA, Suzuki M, McDonough JE, Campbell JD, Brothers JF, Erb-Downward JR, Huffnagle GB, Hayashi S, Elliott WM, Cooper J, Sin DD, Lenburg ME, Spira A, Mohn WW, Hogg JC. Host Response to the Lung Microbiome in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: 438–45.
26. Sethi S, Murphy TF. Infection in the Pathogenesis and Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 2355–65.
27. Mannino DM. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Definition and Epidemiology. *Respir Care* 2003; 48: 1185–93.
28. Peinado VI, Barberà JA, Ramírez J, Gómez FP, Roca J, Jover L, Gimferrer JM, Rodríguez-Roisin R. Endothelial dysfunction in pulmonary arteries of patients with mild COPD. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1998; 274: L908–13.
29. Ferrer E, Peinado VI, Díez M, Carrasco JL, Musri MM, Martínez A, Rodríguez-

Roisin R, Albert Barberà J. Effects of cigarette smoke on endothelial function of pulmonary arteries in the guinea pig. *Respiratory Research* 2009; 10: 1–11.

30. Rodríguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodríguez DA, Roca J, Barberà JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1902–8.

31. Mercado N, Ito K, Barnes PJ. Accelerated ageing of the lung in COPD: new concepts. *Thorax* 2015; 70: 482–89.

32. Weldam SW, Lammers J-WJ, Decates RL, Schuurmans MJ. Daily activities and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: psychological determinants: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes* 2013; 11: 190.

33. Vogelmeier C, Buhl R, Criée C, Gillissen A, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Morr H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Petro W, Rabe K, Schultz K, Sitter H, Teschler H, Welte T, Wettengel R, Worth H. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 2007; 61: e1–40.

34. Moreira EM, Gall H, Leening MJG, Lahousse L, Loth DW, Krijthe BP, Kieffe-de Jong JC, Brusselle GG, Hofman A, Stricker BH, Ghofrani HA, Franco OH, Felix JF. Prevalence of Pulmonary Hypertension in the General Population: The Rotterdam Study. *PLoS ONE* 2015; 10: e0130072.

35. Gao Y, Du X, Liang L, Cao L, Yang Q, Li K. Evaluation of right ventricular function by 64-row CT in patients with chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Eur J Radiol* 2012; 81: 345–53.

36. Dixit D, Bridgeman MB, Andrews LB, Narayanan N, Radbel J, Parikh A, Sunderram J. Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis, Management, and Prevention in Critically Ill Patients. *Pharmacotherapy* 2015; 35: 631–48.

37. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009; 33: 1165–85.

38. Al-Kassimi FA, Alhamad EH. A challenge to the seven widely believed concepts of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013; 8: 21–30.
39. Perez-Padilla R, Wehrmeister FC, Montes de Oca M, Lopez MV, Jardim JR, Muino A, Valdivia G, Pertuze J, Menezes AMB, PLATINO group. Instability in the COPD Diagnosis upon Repeat Testing Vary with the Definition of COPD. *PLoS ONE* 2015; 10: e0121832.
40. O'donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric Correlates of Improvement in Exercise Performance after Anticholinergic Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 542–49.
41. Jones P, Miravittles M, van der Molen T, Kulich K. Beyond FEV1 in COPD: a review of patient-reported outcomes and their measurement. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7: 697–709.
42. Casanova C, Marin JM, Martinez-Gonzalez C, de Lucas-Ramos P, Mir-Viladrich I, Cosio B, Peces-Barba G, Solanes-García I, Agüero R, Feu-Collado N, Calle-Rubio M, Alfageme I, de Diego-Damia A, Irigaray R, Marín M, Balcells E, Lluell A, Galdiz JB, Golpe R, Lacarcel C, Cabrera C, Marin A, Soriano JB, Lopez-Campos JL, Soler-Cataluña JJ, de-Torres JP. Differential effect of modified medical research council dyspnea, COPD assessment test, and clinical COPD questionnaire for symptoms evaluation within the new GOLD staging and mortality in COPD. *Chest* 2015; 148: 159–68.
43. Ruppel GL. What Is the Clinical Value of Lung Volumes? *Respir Care* 2012; 57: 26–38.
44. Kiakouama L, Cottin V, Glerant J-C, Bayle J-Y, Mornex J-F, Cordier J-F. Conditions associated with severe carbon monoxide diffusion coefficient reduction. *Respir Med* 2011; 105: 1248–56.
45. Sciruba F, Criner GJ, Lee SM, Mohsenifar Z, Shade D, Slivka W, Wise RA. Six-Minute Walk Distance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1522–27.
46. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A Self-complete Measure of Health Status for Chronic Airflow Limitation: The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1321–27.

47. Andreas S, Batra A, Behr J, Chenot J-F, Gillissen A, Hering T, Herth F, Kreuter M, Meierjürgen R, Mühlig S, Nowak D, Pfeifer M, Raupach T, Schultz K, Sitter H, Walther J, Worth H. Tabakentwöhnung bei COPD. S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. *Pneumologie* 2014; 68: 237–58.
48. Scanlon PD, Connett JE, Waller LA, Altose MD, Bailey WC, Sonia Buist A, Tashkin DP. Smoking Cessation and Lung Function in Mild-to-Moderate Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381–90.
49. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 775–89.
50. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD-C, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FME, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJA, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Key Concepts and Advances in Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: e13–64.
51. Pesek R, Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy* 2011; 66: 25–31.
52. Müllerova H, Maselli DJ, Locantore N, Vestbo J, Hurst JR, Wedzicha JA, Bakke P, Agusti A, Anzueto A, Ivanov Y, Kostov K, Bourbeau J, Fitzgerald M, Hernández P, Killian K, Levy R, Maltais F, O'Donnell D, Krepelka J, Vestbo J, Wouters EFM, Quinn D, Bakke P, Kosnik M, Agusti A, Feschenko Y, Gavrisyuk V, Yashina L, MacNee W, Singh SD, et al. Hospitalized exacerbations of COPD: Risk factors and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Chest* 2015; 147: 999–1007.
53. Ferguson GT, Anzueto A, Fei R, Emmett A, Knobil K, Kalberg C. Effect of fluticasone propionate/salmeterol (250/50 µg) or salmeterol (50 µg) on COPD exacerbations. *Respir Med* 2008; 102: 1099–1108.
54. Aaron SD. Management and prevention of exacerbations of COPD. *BMJ* 2014; 349: g5237.
55. Brill SE, Wedzicha JA. Oxygen therapy in acute exacerbations of chronic

- obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 1241–52.
56. Brantigan OC, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg* 1957; 23: 789–804.
57. Cooper JD, Patterson GA, Sundaresan RS, Trulock EP, Yusef RD, Pohl MS, Lefrak SS. Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112: 1319–30.
58. Lammi MR, Marchetti N, Criner GJ. Reduced dynamic hyperinflation after LVRS is associated with improved exercise tolerance. *Respir Med* 2014; 108: 1491–97.
59. Criner GJ, Belt P, Sternberg AL, Mosenifar Z, Make BJ, Utz JP, Sciruba F. Effects of lung volume reduction surgery on gas exchange and breathing pattern during maximum exercise. *Chest* 2009; 135: 1268–79.
60. National Emphysema Treatment Trial Research Group. A Randomized Trial Comparing Lung-Volume–Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059–73.
61. Kaplan RM, Sun Q, Naunheim KS, Ries AL. Long-Term Follow-Up of High-Risk Patients in the National Emphysema Treatment Trial. *Ann Thorac Surg* 2014; 98: 1782–89.
62. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, DeCamp MM, Reilly JJ, Washko GR. Perfusion Scintigraphy and Patient Selection for Lung Volume Reduction Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 937–46.
63. Ahmad S, Taneja A, Kurman J, Dagar G, Kumar G. National trends in lung volume reduction surgery in the united states: 2000 to 2010. *Chest* 2014; 146: e228–29.
64. Clark SJ, Zoumot Z, Bamsey O, Polkey MI, Dusmet M, Lim E, Jordan S, Hopkinson NS. Surgical approaches for lung volume reduction in emphysema. *Clin Med* 2014; 14: 122–27.
65. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, 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.
66. Eberhardt R, Gompelmann D, Schuhmann M, Reinhardt H, Ernst A, Heussel CP,

Herth FJF. Complete unilateral vs partial bilateral endoscopic lung volume reduction in patients with bilateral lung emphysema. *Chest* 2012; 142: 900–908.

67. Ninane V, Geltner C, Bezzi M, Foccoli P, Gottlieb J, Welte T, Seijo L, Zulueta JJ, Munawar M, Rosell A, Lopez M, Jones PW, Coxson HO, Springmeyer SC, Gonzalez X. Multicentre European study for the treatment of advanced emphysema with bronchial valves. *Eur Respir J* 2012; 39: 1319–25.

68. Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos D-J. Radiological and clinical outcomes of using Chartis™ to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2013; 41: 302–8.

69. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, Hornberg D, Heussel CP, Wood S, Herth FJF. Computed Tomography Predictors of Response to Endobronchial Valve Lung Reduction Treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: 767–74.

70. Valipour A, Burghuber OC. An update on the efficacy of endobronchial valve therapy in the management of hyperinflation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2015; 9: 294–301.

71. Shah PL, Herth FJF. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax* 2014; 69: 280–86.

72. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJF. Collateral Ventilation. *Respiration* 2013; 85: 515–20.

73. van Rikxoort EM, Goldin JG, Galperin-Aizenberg M, Abtin F, Kim HJ, Lu P, van Ginneken B, Shaw G, Brown MS. A method for the automatic quantification of the completeness of pulmonary fissures: evaluation in a database of subjects with severe emphysema. *Eur Radiol* 2012; 22: 302–9.

74. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon J-M, 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.

75. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, McNulty WH, Carr DH, Hind MD, Hansell DM, Rubens MB, Banya W, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and

intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1066–73.

76. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos D-J, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJF, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology* 2014; 19: 524–30.

77. The PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan in acute pulmonary embolism: Results of the prospective investigation of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED). *JAMA* 1990; 263: 2753–59.

78. Reinartz P, Wildberger JE, Schaefer W, Nowak B, Mahnken AH, Buell U. Tomographic Imaging in the Diagnosis of Pulmonary Embolism: A Comparison Between V/Q Lung Scintigraphy in SPECT Technique and Multislice Spiral CT. *J Nucl Med* 2004; 45: 1501–8.

79. Jögi J, Ekberg M, Jonson B, Bozovic G, Bajc M. Ventilation/perfusion SPECT in chronic obstructive pulmonary disease: an evaluation by reference to symptoms, spirometric lung function and emphysema, as assessed with HRCT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2011; 38: 1344–52.

80. Kotloff RM, Hansen-Flaschen J, Lipson DA, Tino G, Arcasoy SM, Alavi A, Kaiser LR. Apical perfusion fraction as a predictor of short-term functional outcome following bilateral lung volume reduction surgery. *Chest* 2001; 120: 1609–15.

81. Argula RG, Strange C, Ramakrishnan V, Goldin J. Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema. *Chest* 2013; 144: 1578–86.

82. Valipour A, Herth FJF, Burghuber OC, Criner G, Vergnon J-M, Goldin J, Sciurba F, Ernst A. Target lobe volume reduction and COPD outcome measures after endobronchial valve therapy. *Eur Respir J* 2014; 43: 387–96.

83. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos D-J. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med* 2015; 373: 2325–35.

84. Venuta F, Anile M, Diso D, Carillo C, Giacomo TD, 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: 1084–89.

85. Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D. Volumetric and scintigraphic changes following endoscopic lung volume reduction. *Eur Respir J* 2015; 45: 262–65.

86. Valipour A, Slebos D-J, de Oliveira HG, Eberhardt R, Freitag L, Criner GJ, Herth FJF. Expert Statement: Pneumothorax Associated with Endoscopic Valve Therapy for Emphysema - Potential Mechanisms, Treatment Algorithm, and Case Examples. *Respiration* 2014; 87: 513–21.

87. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, Schreiter NF, Neumann K, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner R-H. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS ONE* 2015; 10: e0128097.

88. Kramer MR, Refaely Y, Maimon N, Rosengarten D, Fruchter O. Two-year follow-up in patients treated with emphysematous lung sealant for advanced emphysema. *Chest* 2013; 144: 1677–80.

89. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. *Med Devices (Auckl)* 2014; 7: 335–41.

90. Hartman JE, Klooster K, Hacken NHTT, Slebos D-J. Treatment of emphysema using bronchoscopic lung volume reduction coil technology: an update on efficacy and safety. *Ther Adv Respir Dis* 2015; 9: 251–59.

91. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Leidy NK. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–54.

92. Eberhardt R, Herth FJF, Radhakrishnan S, Gompelmann D. Comparing Clinical Outcomes in Upper versus Lower Lobe Endobronchial Valve Treatment in Severe Emphysema. *Respiration* 2015; 90: 314–20.

93. Choi M, Lee WS, Lee M, Jeon K, Sheen S, Jheon S, Kim YS. Effectiveness of bronchoscopic lung volume reduction using unilateral endobronchial valve: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015; 10: 703–10.

94. Iftikhar IH, McGuire FR, Musani AI. Efficacy of bronchoscopic lung volume reduction: a meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014; 9: 481–91.
95. Liu H, Xu M, Xie Y, Gao J, Ni S. Efficacy and safety of endobronchial valves for advanced emphysema: a meta analysis. *J Thorac Dis* 2015; 7: 320–28.
96. Chen H, Liang B-M, Tang Y-J, Xu Z-B, Wang K, Yi Q, Ou X-M, Feng Y-L. Relationship between 6-minute walk test and pulmonary function test in stable chronic obstructive pulmonary disease with different severities. *Chin Med J* 2012; 125: 3053–58.
97. Agrawal MB, Awad NT. Correlation between Six Minute Walk Test and Spirometry in Chronic Pulmonary Disease. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OC01–04.
98. Schreiter V, Steffen I, Huebner H, Bredow J, Heimann U, Kroencke TJ, Poellinger A, Doellinger F, Buchert R, Hamm B, Brenner W, Schreiter NF. Ventilation/perfusion SPECT/CT in patients with pulmonary emphysema. Evaluation of software-based analysing. *Nuklearmedizin* 2015; 54: 31–35.
99. Moonen M, Xu J, Johansson A, Thylén A, Bake B. Effects of lung volume reduction surgery on distribution of ventilation and perfusion. *Clin Physiol Funct Imaging* 2005; 25: 152–57.
100. Chung SCS, Peters MJ, Chen S, Emmett L, Ing AJ. Effect of unilateral endobronchial valve insertion on pulmonary ventilation and perfusion: A pilot study. *Respirology* 2010; 15: 1079–83.
101. Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Tuleta I, Fimmers R, Nickenig G, Skowasch D. Effect of Endobronchial Valve Therapy on Pulmonary Perfusion and Ventilation Distribution. *PLoS ONE* 2015; 10: e0118976.
102. Brown MS, Kim HJ, Abtin FG, Strange C, Galperin-Aizenberg M, Pais R, Costa IGD, Ordookhani A, Chong D, Ni C, McNitt-Gray MF, Tashkin DP, Goldin JG. Emphysema lung lobe volume reduction: effects on the ipsilateral and contralateral lobes. *Eur Radiol* 2012; 22: 1547–55.
103. Cederlund K, Högberg S, Jorfeldt L, Larsen F, Norman M, Rasmussen E, Tylén U. Lung Perfusion Scintigraphy Prior to Lung Volume Reduction Surgery. *Acta radiol* 2003; 44: 246–51.
104. Thurnheer R, Engel H, Weder W, Stammberger U, Laube I, Russi EW, Bloch KE.

Role of Lung Perfusion Scintigraphy in Relation to Chest Computed Tomography and Pulmonary Function in the Evaluation of Candidates for Lung Volume Reduction Surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 301–10.

105. Holland AE, Hill CJ, Rasekaba T, Lee A, Naughton MT, McDonald CF. Updating the Minimal Important Difference for Six-Minute Walk Distance in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010; 91: 221–25.

106. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, DeCamp MM, Benditt J, Sciurba F, Make B, Mohsenifar Z, Diaz P, Hoffman E, Wise R, NETT Research Group. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1326–34.

107. Casanova C, Cote C, Marin JM, Pinto-Plata V, de Torres JP, Aguirre-Jaíme A, Vassaux C, Celli BR. Distance and oxygen desaturation during the 6-min walk test as predictors of long-term mortality in patients with COPD. *Chest* 2008; 134: 746–52.

108. Cooper CB, Abrazado M, Legg D, Kesten S. Development and implementation of treadmill exercise testing protocols in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5: 375–85.

109. Andrianopoulos V, Wagers SS, Groenen MT, Vanfleteren LE, Franssen FM, Smeenk FW, Vogiatzis I, Wouters EFM, Spruit MA. Characteristics and determinants of endurance cycle ergometry and six-minute walk distance in patients with COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2014; 14: 1–10.

110. Weder W, Tutic M, Lardinois D, Jungraithmayr W, Hillinger S, Russi EW, Bloch KE. Persistent Benefit From Lung Volume Reduction Surgery in Patients With Homogeneous Emphysema. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 229–37.

111. Valipour A, Shah PL, Gesierich W, Eberhardt R, Snell G, Strange C, Barry R, Gupta A, Henne E, Bandyopadhyay S, Raffy P, Yin Y, Tschirren J, Herth FJF. Patterns of Emphysema Heterogeneity. *Respiration* 2015; 90: 402–11.

7 Eidesstattliche Versicherung

Ich, Christian Peter Thomsen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Über den Einfluss von Lungenperfusion und Emphysemheterogenität auf den Therapieerfolg der endoskopischen Lungenvolumenreduktion bei COPD“ 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 Betreuer 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.

Ort, Datum

Unterschrift (Christian Thomsen)

Anteilerklärung

Christian Peter Thomsen hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Schuermann D, Huebner R-H. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11: 1245–59.

Beitrag im Einzelnen: Hauptanteil an Datenerhebung, Auswertung, statistischer Analyse und Verfassen des Manuskriptes.

Publikation 2: Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner R-H. Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing. Respiration 2016; 91: 69-78.

Beitrag im Einzelnen: Unterstützung bei Datenerhebung, statistischer Analyse und Korrekturlesen des Manuskriptes.

Unterschrift, Datum und Stempel (Prof. Dr. med. Stefan Hippenstiel)

Unterschrift (Christian Thomsen)

8 Lebenslauf

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

Ort, Datum

Unterschrift (Christian Thomsen)

9 Publikationsliste

Publikationen:

Herzog D, **Thomsen C**, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH. Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing. *Respiration* 2016; 91: 69-78.

Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Schuermann D, Huebner R-H. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2016; 11: 1245–59.

Posterpräsentationen:

Thomsen C, Herzog D, Pollinger A, Dollinger F, Schreiter N, Froeling V, Schurmann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH. Baseline Perfusion Of The Ipsilateral Adjacent Region Predicts Improvement Of Six Minute Walk Test After Endobronchial Valve Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A4782. American Thoracic Society Conference 2015, Denver, USA, 15.-20. Mai 2015.

Herzog D, **Thomsen C**, Pollinger A, Dollinger F, Schreiter N, Froeling V, Schurmann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH. Outcome Of Endobronchial Valve Treatment Based On Precise Criteria Of An Endobronchial Catheter System For Detection Of Collateral Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191: A1155. American Thoracic Society Conference 2015, Denver, USA, 15.-20. Mai 2015.

Thomsen C, Herzog D, Pöllinger A, Döllinger F, Schreiter N, Temmesfeld-Wollbrück B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hübner RH. Neue Auswahlkriterien können die Selektion geeigneter Patienten vor endoskopischer Lungenvolumenreduktion mit Ventilen verbessern. *Pneumologie* 2016; 70: P482. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin 2016, Leipzig, Deutschland, 2.-5. März 2016.

10 Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle allen danken, die mich während der Arbeit an der Dissertation unterstützt haben und zu ihrem Gelingen beigetragen haben.

Besonderer Dank gebührt Dr. Ralf-Harto Hübner für die Überlassung des Themas, der hervorragenden Betreuung sowie der raschen persönlichen und telefonischen Hilfe bei Schwierigkeiten.

Weiterhin danken möchte ich Prof. Dr. med. Stefan Hippenstiel für die Hilfe bei der Ausarbeitung und Korrektur der Arbeit und der Publikationen.

Meinem Mitdoktoranden Dominik Herzog danke ich für die Einarbeitung, die Unterstützung bei der Datenerhebung sowie die gute Zusammenarbeit.

Ein großer Dank geht an Laura Vaterodt für die Unterstützung durch alle Phasen der Arbeit und dafür, dass sie mir immer mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ich danke den MTA Melanie Wegemund und Anja Bär für ihre tatkräftige Hilfe bei der Datenerhebung.

Ein großes Dankeschön auch an meine Familie, ohne die weder Studium noch diese Arbeit möglich wären.