

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

DISSERTATION

Analyse lungenfunktioneller und computertomographisch-struktureller
Befunde von Patienten mit ausgeprägter COPD im Hinblick auf
bronchoskopische Lungenvolumenreduktion

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Stefan Kühne
aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 26.06.2022

Für

Romy,

unsere Kinder Nele, Clara und Linus

&

meine leider schon verstorbene Großmutter

Dr. med. Renate Messerschmidt

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	6
Tabellenverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
Kurzzusammenfassung	11
Abstract	13
1. Einleitung	15
1.1 Einführung	15
1.1.1 Definition, Pathophysiologie und Symptome der COPD	16
1.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Rolle der COPD	17
1.1.3 Diagnostik der COPD	17
1.1.4 Schweregrade der COPD	21
1.1.5 Therapie der COPD	22
1.1.6 Anatomische und physiologische Grundlagen der Lunge	23
1.2 Lungenemphysem bei COPD	24
1.2.1 Phänotypische Ausprägungen des Lungenemphysems in der High Resolution CT	25
1.2.2 Operative und endoskopische Therapieoptionen beim ausgeprägten Lungenemphysem	26
2. Wissenschaftliche Fragestellungen der Arbeit	30
3. Material und Methoden	31
3.1 Ethikantrag	31
3.2 Studiendesign	31
3.2.1 Einschlusskriterien	31
3.2.2 Ausschlusskriterien	32
3.3 Densitometrische Auswertung mittels MeVis Pulmo 3D®	34
3.4 Lungenfunktionsanalyse	35

3.5	Statistische Analyse	36
4.	Ergebnisse	38
4.1	Charakterisierung der Patienten	38
4.1.1	Schweregrade der COPD nach GOLD	39
4.2	Phänotypen in der CT und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion	39
4.2.1	Destruktion im Kern- und Randbereich der Lunge	41
4.2.2	Seitendifferenz der emphysematischen Destruktion der Lunge	42
4.2.3	Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen mit Betrachtung geschlechts- und altersspezifischer Besonderheiten	42
4.3	Korrelation zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion	44
4.3.1	Korrelationen des phänotypischen Erscheinungsbildes in der CT mit einzelnen Lungenfunktionsparametern.....	51
4.4	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Alter	53
4.5	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Body-Mass-Index.....	54
4.6	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Geschlecht.....	55
4.7	Korrelation des Grades der Parenchymdestruktion und der Lungenfunktion bei geschlechtsgetrennter Betrachtung	56
4.8	Anwendbarkeit der Parameter Residualvolumen und FEV ₁ als Indikatoren für eine höhergradige emphysematische Destruktion des Lungengewebes	60
4.8.1	Prognosemodelle für eine verbesserte geschlechtsspezifische Detektion eines höhergradigen Lungenemphysems durch Lungenfunktionsmessung.....	60
4.8.2	ROC-Kurven zum Finden verbesserter Prognosemodelle eines LAV > 20 %	62
4.8.3	Anwendung neuer Diagnostikalgorithmien in Bezug auf Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW	69
5.	Diskussion	70
5.1	Charakterisierung der Patienten	70
5.1.1	Schweregrade der COPD nach GOLD	71

5.2	Phänotypen in der CT und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion	72
5.2.1	Destruktion im Kern- und Randbereich der Lunge	72
5.2.2	Seitendifferenz der emphysematischen Destruktion der Lunge	73
5.2.3	Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen mit Betrachtung geschlechts- und altersspezifischer Besonderheiten	73
5.3	Korrelation zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion	73
5.4	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Alter	74
5.5	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Body-Mass-Index.....	74
5.6	Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Geschlecht.....	75
5.7	Korrelation zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion bei geschlechtsgetrennter Betrachtung	75
5.8	Biologische Plausibilität der Ergebnisse	76
5.9	Limitationen der Studie	77
5.10	Schlussfolgerungen.....	78
	ROC-Tabellen.....	79
	Literaturverzeichnis	101
	Eidesstattliche Versicherung	116
	Lebenslauf.....	118
	Publikationsliste	119
	Danksagung	120

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Modifizierte GOLD-Klassifikation	22
Abbildung 2: Differenzialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems	27
Abbildung 3: Workflow zur Erfassung geeigneter Fälle	33
Abbildung 4: 3D-Abbildung des Volumens der Lungen	35
Abbildung 5: Altersverteilung im Patientenkollektiv	38
Abbildung 6: Boxplot zur emphysematischen Destruktion im Kern- und Randbereich	41
Abbildung 7: LAV-Verteilung geschlechtsgetrennt	44
Abbildung 8: LAV-Verteilung altersgetrennt	44
Abbildung 9: Korrelation der Gesamtdestruktion und FVC	46
Abbildung 10: Korrelation der Gesamtdestruktion und FEV ₁	46
Abbildung 11: Korrelation der Gesamtdestruktion und FEV ₁ /FVC	47
Abbildung 12: Korrelation der Gesamtdestruktion und R _{tot}	47
Abbildung 13: Korrelation der Gesamtdestruktion und RV	48
Abbildung 14: Korrelation der Gesamtdestruktion und TLC	48
Abbildung 15: Korrelation der Gesamtdestruktion und RV/TLC	49
Abbildung 16: Korrelation der Gesamtdestruktion und DLCO _c /SB	49
Abbildung 17: Korrelation der Gesamtdestruktion und DLCO _c /VA	50
Abbildung 18: Boxplots zur Auswirkung des LAV auf ausgewählte Lungenfunktionsparameter	58
Abbildung 19: Boxplots zur Auswirkung des LAV auf ausgewählte Lungenfunktionsparameter	59
Abbildung 20: ROC Kurve – FEV ₁ /FVC – weiblich	62
Abbildung 21: ROC Kurve – FEV ₁ /FVC – männlich	62
Abbildung 22: ROC Kurve – DLCO _c /SB – weiblich	63
Abbildung 23: ROC Kurve – DLCO _c /SB – männlich	63
Abbildung 24: ROC Kurve – DLCO _c /VA – weiblich	64
Abbildung 25: ROC Kurve – DLCO _c /VA – männlich	64
Abbildung 26: ROC Kurve – FEV ₁ – weiblich	65
Abbildung 27: ROC Kurve – FEV ₁ – männlich	65
Abbildung 28: ROC Kurve – TLC – weiblich	66

Abbildung 29: ROC Kurve – TLC – männlich	66
Abbildung 30: ROC Kurve – RV – weiblich	67
Abbildung 31: ROC Kurve – RV – männlich.....	67
Abbildung 32: ROC Kurve – RV/TLC – weiblich.....	68
Abbildung 33: ROC Kurve – RV/TLC – männlich	68

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der GOLD-Stadien	21
Tabelle 2: Verteilung der GOLD-Stadien im Patientenkollektiv	39
Tabelle 3: Verteilung der emphysematischen Phänotypen	39
Tabelle 4: Auswirkung unterschiedlicher Phänotypen auf die Lungenfunktion	40
Tabelle 5: Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen, geschlechtsgetrennt	43
Tabelle 6: Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen, altersspezifisch.....	43
Tabelle 7: Korrelation von Gesamtdestruktion und Lungenfunktion.....	45
Tabelle 8: Korrelation von Destruktion einzelner Lungenlappen und Lungenfunktionsparameter.....	51
Tabelle 9: Ergebnisse des post-hoc-Tests zu Unterschieden in der Destruktion einzelner Lungenlappen und Lungenfunktionsparameter	52
Tabelle 10: Altersabhängigkeit der Lungenfunktionsparameter	53
Tabelle 11: BMI-Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter	54
Tabelle 12: Geschlechtsabhängigkeit der Lungenfunktionsparameter.....	55
Tabelle 13: Korrelation Gesamtdestruktion weiblich	56
Tabelle 14: Korrelation Gesamtdestruktion männlich.....	56
Tabelle 15: Vergleich der aktuellen Norm mit individualisierten Parametern und Cut-off-Werten – weiblich	69
Tabelle 16: Vergleich der aktuellen Norm mit individualisierten Parametern und Cut-off-Werten – männlich.....	69

Abkürzungsverzeichnis

BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CT	Computertomographie
DLCOc/SB	Kohlenmonoxid-Transferfaktor
DLCOc/VA	Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index
FEV ₁ /VC	Tiffeneau-Index
FRC	funktionelle Residualkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
GLI	Global Lung Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HU	Hounsfield-Units
ITGV	intrathorakales Gasvolumen
LAV	Low-Attenuation-Volume
LTOT	Long-Term Oxygen-Therapy
LVRS	Lung-Volume-Reduction-Surgery
MEF	Mean-Expiratory-Flow
mMRC	modified British Medical Research Council
MTA	Medizinisch-technische Assistentin
NPW	negativ prädiktiver Wert
PALD	Paladin
PEF	Peak-Expiratory-Flow
PPW	positiv prädiktiver Wert
ROC	Receiver-Operating-Characteristic
Rtot	Atemwegswiderstand

RV	Residualvolumen
RV/TLC	relatives Residualvolumen
TLC	totale Lungenkapazität
UCSD-SOBQ	University of California – San Diego Shortness of Breath Questionnaire
VC	Vitalkapazität
6-MWD	Six-Minute-Walk-Test

Kurzzusammenfassung

Einleitung:

Bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) zeigen sich differente Zusammenhänge zwischen der Ausprägung einer emphysematischen Destruktion und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion. Das Ziel ist es, den emphysematischen Parenchymverlust besser zu verstehen und Korrelationen zwischen den Lungenfunktionsparametern einerseits und dem Phänotyp des Lungenemphysems in der Computertomographie (CT) andererseits zu untersuchen.

Material und Methoden:

In dieser Studie erfolgte eine Analyse von 112 COPD-Patienten im Arbeitsbereich Ambulante Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Eine Densitometrie erfolgte softwaregestützt auf Grundlage einer CT des Thorax. Die Querschnittsmenge aus Bildgebung und Lungenfunktionsdaten wurde einer komplexen Analyse unterzogen.

Ergebnisse:

Der Altersmedian der Patientengruppe lag bei 64 Jahren. Der Body-Mass-Index (BMI) betrug im Median 23,9 kg/m². Im GOLD-Stadium 3 oder 4 befanden sich 90 % der Patienten. 50 % aller Patienten wiesen ein panlobuläres, 39 % ein zentrilobuläres, 9,6 % eine Mischform und 1,2 % ein paraseptales Lungenemphysem auf. Für FEV₁ (P = 0,017), FEV₁/FVC (P = 0,049), RV (P = 0,002) und RV/TLC (P = < 0,001) waren signifikante Unterschiede zwischen den Geschlechtern nachweisbar. Patienten mit einem BMI oberhalb des Medians der Untersuchungsgruppe wiesen niedrigere RV- (P < 0,001), TLC- (P = < 0,001) und RV/TLC-Werte (P = 0,011) auf. Ältere Patienten zeigten bei den Lungenfunktionsparametern FEV₁ (P = 0,002), FEV₁/FVC (P = 0,046), RV (P = 0,004), TLC (P = 0,015), RV/TLC (P = < 0,001) und DLCOc/VA (P = 0,046) signifikant bessere Werte. Während bei den männlichen Patienten eine signifikante Korrelation zwischen dem Low-Attenuation-Volume (LAV) und dem RV beziehungsweise der FEV₁ nachgewiesen werden konnte, war dies bei den Frauen jedoch nicht der Fall. Vielmehr zeigten Frauen bei der DLCOc/SB die stärkste Korrelation mit dem LAV. Mit den Kriterien der COPD-Leitlinie für „interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems“ (RV ≥ 175 % und FEV₁ ≤ 45 %) konnte für die Gesamtkohorte eine Sensitivität von 89,5 % und eine Spezifität von 35,7 % für das Vorhandensein eines

LAV \geq 20 % erreicht werden. Durch Berechnung eines idealisierten Cut-off-Wertes für den DLCOc/SB mit 32,1 %/Soll in der weiblichen Kohorte konnte die Sensitivität auf 92,3 % und die Spezifität auf 87,5 % gesteigert werden; bei männlichen Patienten erhöhten sich beide Parameter hingegen nicht (1, 2).

Schlussfolgerung:

Es konnte gezeigt werden, dass Zusammenhänge zwischen Lungenfunktionsparametern und Thorax-CT-Morphologie bestehen. Faktoren wie Geschlecht, BMI und Alter haben bedeutenden Einfluss. Eine DLCOc/SB von 32,1 %/Soll erwies sich bei Frauen als hoch prädiktiver Cut-off-Wert für ein höhergradiges Lungenemphysem (1, 2).

Abstract

Introduction:

In patients with chronic obstructive pulmonary disorder (COPD), correlations between the degree of emphysema-related lung destruction and its impact on lung function vary. This study aimed to shed light on emphysema-related parenchymal loss and examine correlations between pulmonary function parameters and the phenotype of pulmonary emphysema in computed tomography.

Materials and methods:

The study analyzed 112 patients with COPD treated at Charité – Universitätsmedizin Berlin's Department of Outpatient Pneumology. Software-assisted densitometry was conducted based on chest computed tomography (CT). A complex analysis was used to assess the combined CT and pulmonary function test findings.

Results

The median age of the patients was 64 years. The median body mass index (BMI) was 23.9. Ninety percent of the patients had GOLD stage 3 or 4 COPD. Fifty percent of all patients exhibited panlobular pulmonary emphysema, 39% had centrilobular emphysema, 9.6% had a mixed form and 1.2% had paraseptal pulmonary emphysema. For FEV₁ ($P = 0.017$), FEV₁/FVC ($P = 0.049$), RV ($P = 0.002$) and RV/TLC, ($P = <0.001$), significant differences were observed between men and women. Patients with a BMI greater than the study group median showed lower RV- ($P < 0.001$), TLC- ($P = < 0.001$) and RV/TLC levels ($P = 0.011$). Older patients exhibited significantly better values for the pulmonary function parameters FEV₁ ($P = 0.002$), FEV₁/FVC ($P = 0.046$), RV ($P = 0.004$), TLC ($P = 0.015$), RV/TLC ($P = < 0.001$) and DLCOc/VA ($P = 0.046$). A significant correlation between low attenuation volume (LAV) and RV and FEV₁ was observed in the men but not in the women. In the women, the strongest correlation observed was between DLCOc/SB and LAV. Using the criteria of the Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients (RV $\geq 175\%$ and FEV₁ $\leq 45\%$), a sensitivity of 89.5% and a specificity of 35.7% for the presence of LAV $\geq 20\%$ was achieved for the entire cohort. Setting a modified cut-off value for DLCOc/SB of 32.1% predicted in the women increased the sensitivity to 92.3% and specificity to 87.5%. These two parameters did not increase in the men (1, 2).

Conclusions:

The study revealed correlations between pulmonary function parameters and chest CT morphology, with factors such as sex, BMI and age having a significant influence. A DLCOc/SB of 32.1% predicted proved to be a highly predictive cut-off value for severe pulmonary emphysema in women (1, 2).

1. Einleitung

1.1 Einführung

Die chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist eine der häufigsten Lungenerkrankungen weltweit und in Deutschland, wobei die Prävalenz weltweit bei 11,7 % und in Deutschland bei 13 % liegt (3, 4). Global ist die COPD die dritthäufigste Todesursache (5). Die Mortalität zeigt eine steigende Tendenz (6, 7). Diese Zahlen verdeutlichen die Notwendigkeit der weiteren Erforschung und Verbesserung der Therapie dieser Krankheit (3, 5).

Im Verlauf einer COPD bildet sich bei einigen Patienten ein Lungenemphysem aus, welches einer besonderen Beachtung, abseits der standardisierten COPD-Behandlung, bedarf (4). Im klinischen Alltag finden sich vermehrt Patienten, bei denen die Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik nicht mit denen der bildgebenden Diagnostik korrelieren. Somit wird die Schwere des Lungenemphysems bei COPD-Patienten oft unter- oder überschätzt, in dessen Folge weiterführende Diagnostik und Therapie ausbleiben oder auch eine Überdiagnostik erfolgt. Insbesondere für die Fragestellung nach invasiven Therapiemaßnahmen, wie beispielsweise der endoskopischen Lungenvolumenreduktion, hat ein besseres Verständnis des Zusammenhanges zwischen Lungenfunktion und tatsächlichem emphysematischem Lungengewebsumbau (Low Attenuation Volume, LAV) eine hohe Relevanz und soll Bestandteil dieser Arbeit sein. In der vorliegenden Arbeit wurde eine Phänotypisierung des Lungenemphysems bei Patienten mit COPD vorgenommen, das Verteilungsmuster in der Lunge untersucht und der Zusammenhang zwischen radiologisch nachgewiesenen Destruktionsmustern in ausgewählten Abschnitten der Lunge und der Lungenfunktion beschrieben. Das Ziel ist es, Phänotypen des Lungenemphysems voneinander abzugrenzen und Besonderheiten in der Korrelation zwischen emphysematischer Lungengewebsdestruktion und Lungenfunktion für ausgewählte Parameter besser zu verstehen. Ferner sollen die Ergebnisse dieser Arbeit eine Grundlage für weiterführende Arbeiten und Forschungsansätze hinsichtlich einer besseren Selektion von Emphysem-Patienten zur Lungenvolumenreduktion bilden.

1.1.1 Definition, Pathophysiologie und Symptome der COPD

Die COPD wird in der „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem“ durch eine anhaltende, progrediente Obstruktion der Atemwege, welche auch nicht nach Applikation eines Bronchodilatators reversibel ist, beschrieben (4).

Ursächlich für diese Erkrankung ist eine übersteigerte, Zytokin-vermittelte Entzündungsreaktion, welche in der Regel durch Tabakrauch ausgelöst wird (8). Auch andere pulmonale Umwelteinflüsse, beispielsweise urbanes, schadstoffbelastetes heißes Großstadtklima und arbeitsbedingte inhalative Noxen, sind pathogenetisch relevant (9). Inhalative Irritanzen induzieren eine Entzündungsreaktion der Bronchien, in deren Folge es zu einer vermehrten Sekretion der Bronchialschleimhaut und deren azinärer Bestandteile kommt. Darüber hinaus entwickelt sich eine bronchiale Obstruktion, die in Umbauprozessen mit Hypertrophie aller Wandschichten mündet (10). Es ergibt sich ein Ungleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen sowie eine Dysfunktion des Antioxidantiensystems (11). Ferner wird davon ausgegangen, dass die Inhalation von Tabakrauch die Funktionsfähigkeit der Antiproteasen nachhaltig hemmt und somit zum Funktions- und Strukturverlust führt (8). Dies kann eine Destruktion der Alveolarsepten zur Folge haben (12). Infolgedessen kommt es zu einer peripheren Atemwegsobstruktion, die insbesondere die Bronchioli terminalis betrifft. Hierbei ist die Bronchokonstriktion mit einer Entzündungsreaktion verbunden, wobei eine Flüssigkeitseinlagerung im Gewebe auftritt, wodurch eine Begrenzung der Atemwege herbeigeführt wird (13, 14). Wichtig ist hierbei, dass die Verengung der Atemwege im Gegensatz zum Asthma bronchiale eher die parenchymalen Anteile und die kleinen Atemwege betrifft (Small-Airway-Disease) (12). Mit fortschreitender Destruktion des Lungengewebes und der damit verbundenen alveolaren Destruktion verringert sich die Gasaustauschfläche (15). Eine genetische Komponente in der Entstehung einer COPD gilt als erwiesen, denn obwohl das Zigarettenrauchen als wichtigster externer Risikofaktor eingestuft wird, erkrankt nicht jeder Raucher an einer COPD (16, 17). Häufig ist ein Mangel von α 1-Antitrypsin ursächlich für eine COPD; dieser Mangel kann jedoch mittels Substitutionstherapie behandelt werden. Im Rahmen dieser Therapie kann ein Abfall der FEV₁ im Vergleich zum Ausgangswert verlangsamt werden (18-21). Darüber hinaus stehen noch weitere Enzymdefekte, z. B. der Matrix-Metalloproteasen, α 1-Antichymotrypsin oder auch der SERPINE2, im Zusammenhang mit einer COPD (22-24).

Begleit- und Folgeerkrankungen der COPD können eine Herzinsuffizienz, insbesondere die Rechtsherzinsuffizienz und der pulmonale Hochdruck sein (25). Die COPD zählt somit zu den Systemerkrankungen.

Die Symptomatik der COPD wird durch drei wesentliche Krankheitsmerkmale geprägt: Dyspnoe (anfangs vornehmlich als Belastungsdyspnoe), Husten und Auswurf (26). Als Frühsymptom der COPD wird der chronische Husten mit Auswurf beschrieben, der sogenannte „Raucherhusten“ (4, 27).

1.1.2 Epidemiologie und sozioökonomische Rolle der COPD

Die sozioökonomische Relevanz der COPD wird deutlich vor dem Hintergrund, dass diese Krankheit in Deutschland jährlich Kosten in Höhe von mehreren Milliarden Euro verursacht, welche sich zu 54 % aus direkten und zu 46 % aus indirekten Kosten zusammensetzen (28). Eine der bedeutendsten Prävalenz-Erfassungen der COPD geht auf die Burden-of-Obstructive-Lung-Disease(BOLD)-Studie aus dem Jahr 2007 zurück. In dieser internationalen Querschnittsstudie wurden insgesamt 9452 Patienten auf das Vorliegen einer COPD untersucht. Für Deutschland ergab sich hierbei bei einem Probandenanteil von 7,5 % eine Prävalenz von 13,2 %. Hingegen lag der Durchschnitt der Gesamtkohorte bei nur 10,1 %. Die Prävalenz lag in dieser Studie in der Gruppe der Raucher mit 20 % nochmals deutlich über den vorgenannten Ergebnissen (3). Aktuell ist im Unterschied zu koronaren Erkrankungen und bösartigen Neubildungen eine Zunahme der Mortalitätsrate bei COPD zu verzeichnen (6, 7). Die meisten COPD-Patienten im fortgeschrittenen Stadium versterben mit einem Anteil von 38 % an einer respiratorischen Insuffizienz, gefolgt von Herzinsuffizienz (13 %) und Pneumonie (11 %) (29).

1.1.3 Diagnostik der COPD

Die Diagnosestellung der COPD sollte immer mit einer ausführlichen klinischen Untersuchung einschließlich einer Anamnese und des Eruiens von Risikofaktoren beginnen. Bei der Auskultation fällt insbesondere ein Giemen und Brummen bei einem verlängerten Expirium auf (30). Die Diagnostik kann durch radiologische Verfahren, den 6-Minuten-Gehstreckentest und eine Blutgasanalyse (BGA) erweitert werden (31-34).

Spirometrie

Die Spirometrie sollte vor jeder Erstdiagnose der COPD erfolgen und gemäß den Empfehlungen der Deutschen Atemwegsliga durchgeführt werden (35). Eine spirometrische Messung der Lungenfunktion ermöglicht die Bestimmung der dynamischen und statischen Atemvolumina mittels Pneumotachographen.

Das in der hausärztlichen Praxis oft genutzte Verfahren der Peak-Flow-Messung sollte hingegen nicht zur Diagnostik der COPD verwendet werden (36). Im Rahmen der spirometrischen Untersuchungen sollten zwei Messungen vorgenommen werden, vor und nach Gabe eines Bronchodilatators, um die Reversibilität der Obstruktion zu beurteilen (4). Der Patient wird hierbei durch eine geschulte Medizinisch-technische Assistentin (MTA) zu gezielten Atemmanövern aufgefordert, wobei im Rahmen der Spirometrie computerassistent Lungenfunktionsparameter erhoben werden. 2012 wurden von der Global Lung Initiative (GLI) neue Referenzwerte für die Spirometrie publiziert, welche zuvor durch die Untersuchung von über 74.000 gesunden Probanden erhoben wurden (37). Die individuellen Messergebnisse werden dabei als Absolutwert und in %/Soll angegeben.

Folgende Parameter werden im Rahmen der Spirometrie bestimmt:

- | | | |
|----------------------------|-----------------------|---|
| - Vitalkapazität | VC | |
| - forcierte Vitalkapazität | FVC | |
| - Einsekundenkapazität | FEV ₁ | |
| - Tiffeneau-Index | FEV ₁ /FVC | |
| - Tiffeneau-Index | FEV ₁ /VC | |
| - Peak-expiratory-flow | PEF | |
| - Mean-Expiratory-Flow | MEF 75 | (maximal expiratorischer Fluss bei noch 75 % auszuatmender FVC) |
| - Mean-Expiratory-Flow | MEF 50 | (maximal expiratorischer Fluss bei noch 50 % auszuatmender FVC) |
| - Mean-Expiratory-Flow | MEF 25 | (maximal expiratorischer Fluss bei noch 25 % auszuatmender FVC) |

Bodyplethysmographie

Eine weiterführende Messmethode, über die Möglichkeiten der Spirometrie hinaus, ist die Bodyplethysmographie. Die Bodyplethysmographie ist im Gegensatz zur Spirometrie nicht von der Mitarbeit des Patienten abhängig (4). Die Messungen erfolgen in einer luftdicht verschlossenen Kabine. In dieser sitzt der Patient und wird zu verschiedenen Atemmanövern aufgefordert. Es folgt die Messung des Atemstroms sowie von Druck- und Volumenänderungen unter zusätzlicher Registrierung der Druckänderung in der Kabine (35). So ist es möglich, folgende Parameter zusätzlich zur Spirometrie zu erheben:

- funktionelle Residualkapazität (FRC)
- Residualvolumen (RV)
- totale Lungkapazität (TLC)
- relatives Residualvolumen (RV/TLC)
- Atemwegswiderstand (R_{tot})
- intrathorakales Gasvolumen (ITGV)

Messung der Diffusionskapazität (DLCOc)

Zur Bestimmung der alveolaren Diffusionsfähigkeit wird als ergänzendes Untersuchungsverfahren die Messung des Kohlenmonoxid-Transferfaktors (DLCOc) und des Kohlenmonoxid-Transferkoeffizienten (DLCOc/VA) genutzt. Bei der Diffusionskapazität-Untersuchung inhaliert der Patient ein Luftgemisch, das aus Kohlenstoffmonoxid und Helium besteht. Nach einer Phase des Luftanhaltens wird im Rahmen der Expiration eine Konzentrationsbestimmung der inhalierten Gase durchgeführt. Aus den Differenzen lässt sich die Diffusionskapazität bestimmen. Beim DLCOc/VA-Koeffizienten erfolgt eine Korrektur auf das Alveolarvolumen (38). Weiterhin erfolgt eine Korrektur der Diffusionskapazität bezüglich des Hämoglobinwertes. Die aktuelle „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem“ benennt die Messung der Diffusionskapazität als Bestandteil der Diagnostik einer COPD und darüber hinaus als geeignetes Maß zur Abschätzung des Emphysemanteils beim Vorliegen einer COPD (4, 39, 40). Auch ist

durch Messung der DLCOc eine Abgrenzung zum Asthma bronchiale möglich, da diese beim Asthma bronchiale in der Regel normwertig ist (4).

Radiologische Verfahren

Zur Diagnostik der COPD sollte eine konventionelle Röntgen-Thorax-Aufnahme erstellt werden, um insbesondere Begleiterkrankungen zu erkennen (4). Zur Detektion und Analyse einer Hyperinflation ist hingegen das konventionelle Röntgen hingegen nicht geeignet, da es radiologische Zeichen wie Zwerchfelltieftand, erweiterte Interkostal- und Retrosternalräume, erhöhte Lungentransparenz und Fassthorax es nicht erlauben, zwischen einer Überblähung und einem Lungenemphysem zu unterscheiden (41-43). Hier ist eine Computertomographie (CT) besser geeignet, um phänotypische Veränderungen zu identifizieren und eine Quantifizierung zu ermöglichen. So ist es in der CT möglich, die Dichteminderung genau zu quantifizieren. Als emphysematisch verändertes Lungengewebe wird eine Dichteminderung im CT von unter -910 bis -960 Hounsfield-Units (HU) angesehen (44, 45). Mit diesem Verfahren ist eine deutlich höhere diagnostische Genauigkeit zu erreichen. Hierbei ist nach Empfehlungen der aktuellen COPD-Leitlinie idealerweise eine Multidetektor-CT in 5 mm-Schichten und 1-1,5 mm Rekonstruktionen durchzuführen (4). Insbesondere in Hinblick auf nicht medikamentöse Therapieschritte im Sinne einer Lungenvolumenreduktion ist die Multidetektor-CT von hoher Wichtigkeit.

Weiterführende Diagnostik

Blutgasanalyse:

Die Blutgasanalyse gehört zur Routinediagnostik der COPD. Mit dieser Methode lassen sich insbesondere Art und Ausmaß der Ventilationsstörung bestimmen (4). Hierzu wird dem Patienten Kapillarblut aus dem hyperämisierten Ohrläppchen oder der Fingerbeere entnommen. Es gilt die Annahme, dass die Ergebnisse der hyperämisierten Kapillarblutentnahme annähernd den Resultaten des arteriellen Bluts entsprechen. Eine Hyperkapnie besteht bei PaCO₂-Werten > 45 mmHg und eine Hypoxämie bei einem PaO₂ < 60 mmg (4, 46, 47).

Ventilations-Perfusions-Verhältnis:

Die Bestimmung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses kann schlecht perfundierte Lungenabschnitte detektieren und wird darüber hinaus oft vor Lungenvolumenreduktionsverfahren zur Therapieplanung und -kontrolle genutzt, um die Zielregion der Intervention genauer bestimmen zu können (48). Im Normalfall beträgt der Quotient aus Ventilation und Perfusion (V/Q) bei Lungengesunden 0,8. Im Rahmen einer COPD zeigt sich bereits in frühen Krankheitsphasen ein veränderter Quotient. Hier wird von einem Ventilations-Perfusions-Mismatch gesprochen. Auch eine Lungenarterienembolie lässt sich so ausschließen (4, 49-51).

1.1.4 Schweregrade der COPD

Anhand der spirometrisch bzw. bodyplethysmographisch gemessenen Parameter ist es möglich, eine Einteilung des Schweregrades nach GOLD vorzunehmen (52). Ergibt sich für das Verhältnis von FEV₁/FVC (Tiffeneau-Index) ein Wert von < 70 % und ist diese Voraussetzung mit klinischen Symptomen gekoppelt, liegt eine COPD vor (4). Die Einteilung des Schweregrades erfolgt in diesem Fall anhand der gemessenen FEV₁-Werte wie in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 1: Definition der GOLD-Stadien (2)

Stadium	Schweregrad der Atemflussbehinderung	FEV₁ in % des Solls
GOLD 1	leicht	≥ 80
GOLD 2	mittel	50 - 79
GOLD 3	schwer	30 - 49
GOLD 4	sehr schwer	≤ 30

Zur besseren Differenzierung der Patienten mit einem hohen Risiko für eine Krankheitsprogression bzw. Exazerbationen wurde 2011 der Schweregrad um die Risikogruppe ergänzt (52). Aus der Erfassung der Symptome ergibt sich die nachfolgend dargestellte GOLD-Risikogruppe. Hinsichtlich der prognostischen Wichtung dieser Parameter stellt die Bestimmung der FEV₁ den besten Einzelparameter dar (53).

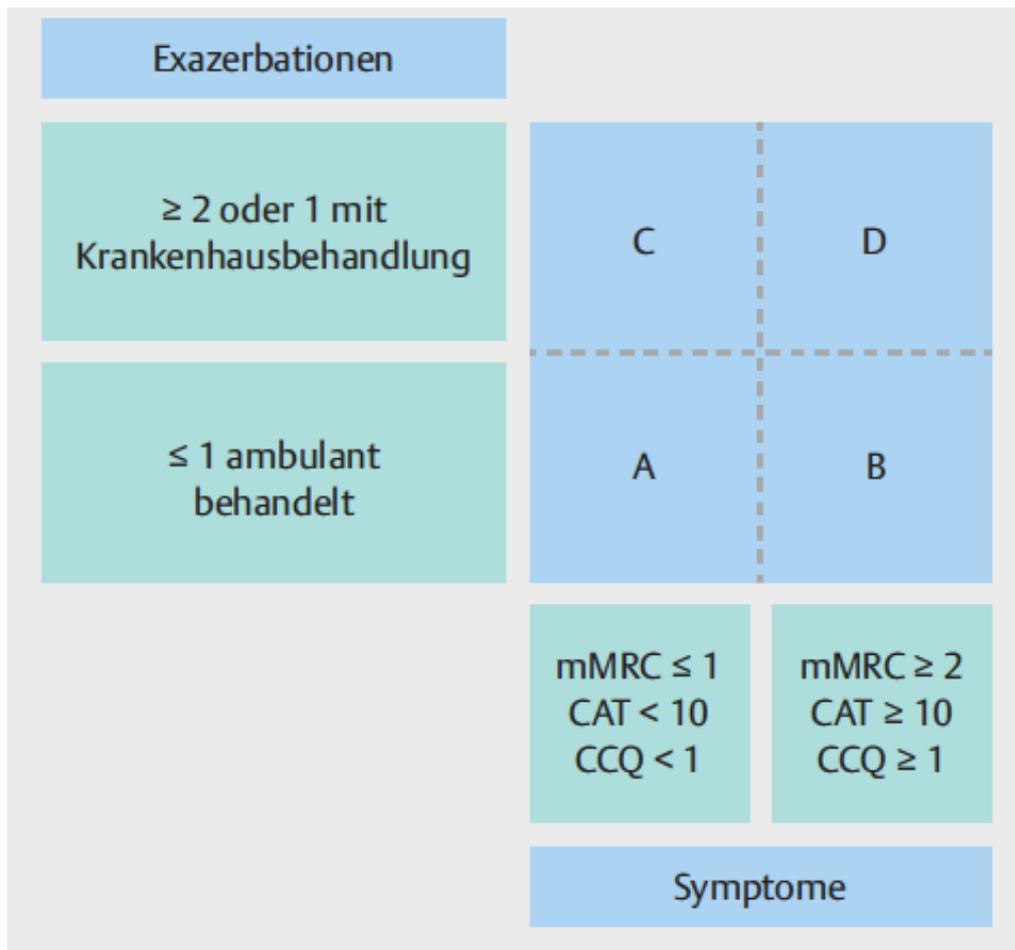


Abbildung 1: Modifizierte GOLD-Klassifikation (4, 52)

mMRC: modified British Medical Research Council

CAT: COPD Assessment Test

CCQ: COPD Control Questionnaire

1.1.5 Therapie der COPD

An erster Stelle in der Therapie und vor einer medikamentösen Behandlung steht die Raucherentwöhnung bzw. die Vermeidung einer Schadstoffinhalation, um den Progress der COPD zu verlangsamen (54). Weiterhin sollte in allen Stadien der Erkrankung körperliches Training angestrebt werden, da dies auf alle Krankheitszeichen der COPD positive Auswirkungen haben kann, die Symptomlast mindert und die körperliche Leistungsfähigkeit sowie soziale Teilhabe verbessert (55, 56). Krankheitsverbessernd kann darüber hinaus eine pneumologische Rehabilitation wirken (57). Da die COPD eine unheilbare Erkrankung ist, kann eine medikamentöse Therapie nur symptomlindernd, krankheitsverlangsamend, lebensqualitätssteigernd und Exazerbationen verhindernd wirken. Jedoch kann der Progress einer Verschlechterung der Lungenfunktion

medikamentös nicht verlangsamt werden (58). Zur medikamentösen Therapie der COPD stehen β_2 -Sympathomimetika, Anticholinergika, Methylxanthine, Kortikosteroide und Phosphodiesterase-4-Hemmer zur Verfügung (4, 59-63). Die Langzeitsauerstofftherapie (Long-Term Oxygen-Therapy, LTOT) verbessert die Lebenserwartung und kann gleichzeitig die Belastbarkeit des Patienten erhöhen. Darüber hinaus berichten Betroffene von einem Rückgang des Atemnotgefühls (4, 64, 65). Die aktuelle COPD-Leitlinie empfiehlt eine LTOT ab einem $\text{PaO}_2 \leq 55\text{mmHg}$ (4). Bei ausgeprägtem Lungenemphysem kann je nach anatomischer Beschaffenheit eine chirurgische oder endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen, Coils oder Vaporisation erfolgen. Eine Lungentransplantation kommt nur nach Ausschöpfung aller vorgenannten Maßnahmen, einschließlich des Erreichens einer Maximaldosis der medikamentösen Therapie, infrage, wobei vielerorts eine Altersgrenze von ca. 65 Jahren für eine Lungentransplantation gezogen wird, da bei Patienten mit einem Alter von über 65 Jahren die 5-Jahres-Überlebensrate nach einer Lungentransplantation bei nur 38 % liegt (4, 66).

1.1.6 Anatomische und physiologische Grundlagen der Lunge

Die Lungen sind ein paariges Organ, welches aus zwei Lungenhälften besteht und im Thorax liegt. Die beiden Lungenflügel sind unterschiedlich groß; das Volumen der linken Lunge zur rechten Lunge steht ungefähr im Verhältnis 10:11 (67). Umschlossen wird die Lunge von zwei Pleurablättern, der Pleura visceralis (der Lunge anliegend) und der Pleura parietalis (dem Thorax innen anliegend). Beide Pleurablätter ermöglichen die Atem-Verschieblichkeit der Lunge im Thorax. Während die linke Lunge aus zwei Lungenlappen besteht, weist die rechte Lunge drei Lungenlappen auf. Diese werden durch Fissuren getrennt. Lokalisiert an der linken Lunge ist die Fissura horizontalis, welche ungefähr auf Höhe der vierten Rippe verläuft. Hingegen ist die rechte Lunge durch zwei Fissuren zwischen den drei Lungenlappen getrennt. Die Fissura obliqua verläuft von oben lateral nach unten medial, während die Fissura horizontalis in Höhe der vierten Rippe liegt. Diese Fissuren sind nicht immer vollständig ausgebildet, so dass ggf. mit einer Kollateralventilation zwischen den benachbarten Lungenlappen gerechnet werden muss (68). Die Lungenlappen untergliedern sich links in neun Lungensegmente und rechts in zehn Segmente (69).

Die alveoläre Oberfläche der Lunge kann bis zu 140m^2 betragen (69). Das Alveolarepithel besteht aus zwei verschiedenen Zelltypen: die Pneumozyten Typ 1,

welche die Blut-Luft-Schranke bilden, und die Pneumozyten Typ 2, die u.a. für die Surfactantproduktion zuständig sind (15). Eine physiologische Aufgabe der Lungen besteht im Gasaustausch, wobei hier eine Einatmung von Sauerstoff und eine Expiration von Kohlenstoffdioxid erfolgen. Weitere Nebenprodukte werden ebenfalls ein- und ausgeatmet. Der aufgenommene Sauerstoff wird an den Alveolarepithelzellen per Diffusionsreaktion aufgenommen und steht so weiteren zellulären Vorgängen zur Verfügung (70). Außerdem hat die Lunge auch zahlreiche nichtrespiratorische Nebenaufgaben. So dient diese der Thermoregulation, dem Anwärmen und der Anfeuchtung der Inspirationsluft, der Reinigung der Luft und der Produktion von Surfactant (69, 70).

1.2 Lungenemphysem bei COPD

Beim Lungenemphysem findet eine pathologische, nicht reversible Erweiterung distal der Bronchioli terminalis statt, begleitet von einer Destruktion der Alveolarmembran mit Verringerung der Gasaustauschfläche (4, 71). Ursächlich lassen sich endogene und exogene Faktoren nennen. Die häufigste endogene Ursache ist ein α 1-Antitrypsin-Mangel, wobei dieser auf einen genetischen Defekt zurückzuführen ist. Als exogene Ursachen sind Nikotinabusus, Exposition gegenüber Luftschadstoffen wie z. B. NO_2 und anorganischen Stäuben zu nennen (4). Patienten mit Lungenemphysem präsentieren sich häufig mit den Symptomen einer progredienten Belastungsdyspnoe (72). Auskultatorisch imponiert ein abgeschwächtes Atemgeräusch und perkutorisch ein hypersonorer Klopfeschall als Zeichen der pulmonalen Hyperinflation (73). Lungenfunktionell zeigt sich als Zeichen der Überblähung ein erhöhtes Residualvolumen und eine reduzierte FEV_1 . Darüber hinaus ist der Tiffeneau-Index vermindert (4). Bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem nimmt die CO-Diffusionsfähigkeit ab, was im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik nachweisbar ist (4). Im Thorax-Röntgenbild imponieren eine verminderte Dichte des Lungengewebes in den betroffenen Abschnitten, eine Verschmälerung der peripheren Lungenarterien und eine Abflachung der Zwerchfellkuppeln. Inspektorisch und auch radiologisch fällt oft ein Fassthorax als deutliches Zeichen des Air-Trappings auf. Ferner weisen die Patienten oft hochgezogene Schultern auf, um auf diesem Wege die Atemhilfsmuskulatur verstärkt zu nutzen. Da die Aussagekraft eines Thorax-Röntgens begrenzt ist, sollte sich eine CT anschließen (4).

1.2.1 Phänotypische Ausprägungen des Lungenemphysems in der High Resolution CT

Es lassen sich vier verschiedene Formen des Lungenemphysems unterscheiden, wobei auch Mischformen vorzufinden sind. Die Darstellung erfolgt durch die thorakale High-Resolution-CT.

panlobuläres Emphysem:

Das panlobuläre Emphysem ist gekennzeichnet durch eine gleichförmige Destruktion der Lungenlappen und tritt vermehrt im Unterlappenbereich auf. Diese Form findet sich häufig bei Patienten mit einem α 1-Antitrypsin Mangel (74).

zentrilobuläres Emphysem:

Diese Form tritt vornehmlich im Bereich der Oberlappen auf, in Nachbarschaft zu einer zentrilobulären Arterie (42, 75, 76). Ein verstärktes Vorkommen des zentrilobulären Emphysems wird bei Rauchern beobachtet, ferner lässt sich eine Korrelation zwischen dem Nikotinkonsum in Packungsjahren und der Entstehung eines zentrilobulären Lungenemphysems erkennen (74, 77).

bullöses Emphysem:

Das Auftreten von Bullae mit einer Größe von über 1 cm definiert ein bullöses Emphysem. Lokalisiert ist dieses in allen Abschnitten der Lunge und kann teilweise auf Grund seiner Größe auch verdrängende Auswirkungen auf benachbarte pulmonale Strukturen haben (78).

paraseptales Emphysem:

Findet sich das Lungenemphysem im subpleuralen Bereich oder im Gebiet der Alveolarsepten, sind die Kriterien für ein paraseptales Lungenemphysem erfüllt. Da weitere Lungenabschnitte nicht betroffen sind, ist ein Air-Trapping bei dieser Form oft nicht nachweisbar (79, 80).

1.2.2 Operative und endoskopische Therapieoptionen beim ausgeprägten Lungenemphysem

Begleitend zur medikamentösen Therapie der COPD besteht beim fortgeschrittenen Lungenemphysem unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit, die emphysematischen Anteile mittels operativer oder endoskopischer Therapiemaßnahmen zu behandeln. Das konkrete Therapieziel ist es dabei, eine Überblähung und Totraumvolumen zu reduzieren und eine Dekompression gesunder Lungenabschnitte zu erreichen. In der NETT-Studie konnte 2011 der Nutzen der Lungenvolumenreduktion belegt werden, indem gezeigt wurde, dass eine bildgebende Phänotypisierung zur Verteilung des Emphysems ein entscheidender Faktor für die Selektion der Patienten ist. So zeigte sich, dass die Belastbarkeit und die Lungenfunktion in dieser Studie in der Gruppe der oberlappenbetonten Emphyseme signifikant besser waren (81, 82). Um 2010 wurden Coils und das Verfahren der Vaporisation entwickelt und etabliert. Zum Teil konnten die gewünschten Therapieziele mit den endoskopischen Verfahren nicht erreicht werden. Daher rückte eine immer stärkere Selektion der Patienten anhand der CT-Morphologie in den Vordergrund, anhand derer die Therapieempfehlungen in Abbildung 2 erarbeitet wurden. Als pathophysiologisches Therapieziel wurde dabei die Verkleinerung stark emphysematisch veränderter Lungenabschnitte definiert. Auf Grundlage dieser Reduktion besteht für weniger stark veränderte Lungenabschnitte eine verbesserte Möglichkeit der Entfaltung. Darüber hinaus wird das Air-Trapping reduziert und die Zwerchfellmechanik verbessert (83-86).

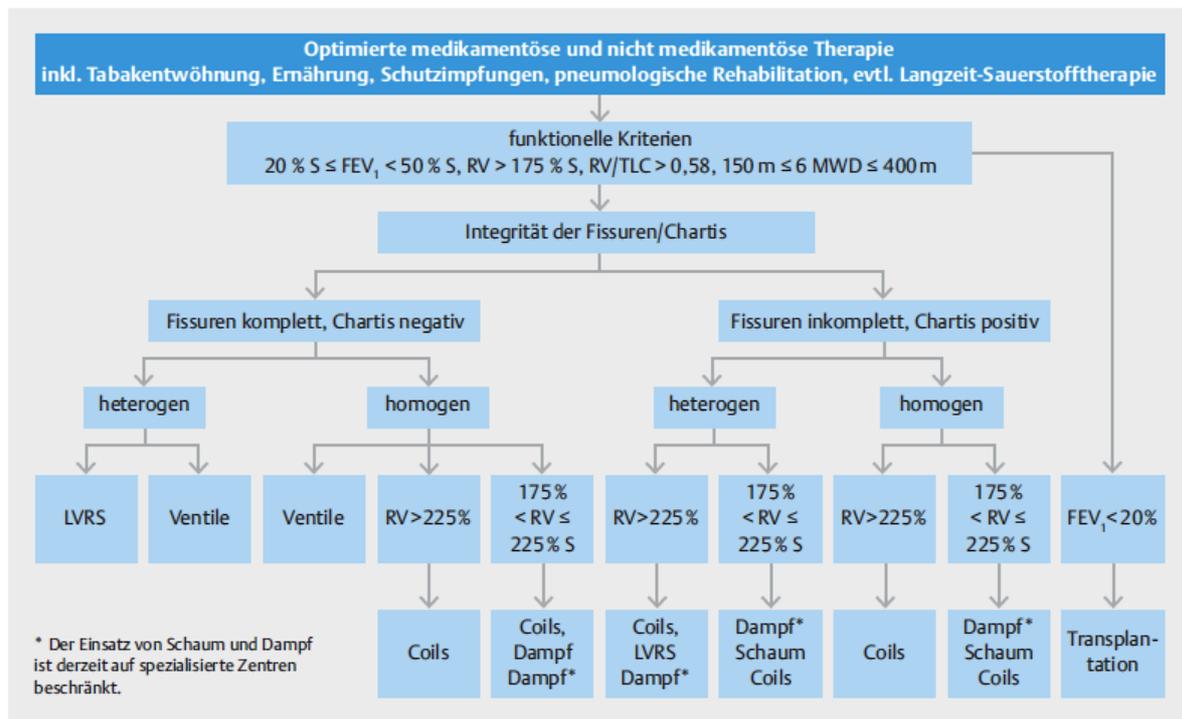


Abbildung 2: Differenzialindikatoren für interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems (4), mit freundlicher Genehmigung der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Atemwegsliga e.V., 6-MWD – Six-Minute-Walk-Test, LVRS – Lung-Volume-Reduction-Surgery

Verfahren der endoskopischen Lungenvolumenreduktion

Allen endoskopischen Verfahren gemeinsam ist, dass in der „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem“ endoskopische Therapieoptionen des Lungenemphysems erst ab einem RV > 175 %/Soll und einem FEV₁ < 45 %/Soll in Betracht gezogen werden (4).

Endobronchiale Ventile:

Die Platzierung endobronchialer Ventile in den jeweiligen Zielbereichen erfolgt im Regelfall mittels Bronchoskopie bei tiefer Sedierung. Das Ziel ist es, im ausgewählten Bereich eine partielle Atelektase zu erzeugen (87). Diese wird dadurch herbeigeführt, dass das eingebrachte Ventil nur noch einen unidirektionalen Luftstrom zulässt. So kann während der Expiration Luft aus dem jeweiligen Bronchialabschnitt ausströmen, folgend aber nicht mehr einströmen. Ein Air-Trapping wird deutlich reduziert (87). Die Überlebenszeit bei fortgeschrittenem Emphysem kann durch dieses Verfahren erhöht werden (88). Dem entgegen steht eine erhöhte Rate an Exazerbationen, Pneumonien und Pneumothoraxen (89-91). In der „VENT-Studie“ konnte gezeigt werden, dass sich

die FEV₁ und die Gehstrecke bei Patienten mit Ventiltherapie verbessern (90). Entscheidend bei der Ventiltherapie ist, dass keine kollaterale Ventilation besteht. In diesem Fall würde Luft aus einem nicht atelektatischen Bereich in einen mittels Ventil verschlossenen Lungenabschnitt strömen. Unter Umständen würde dies einen Therapieerfolg verhindern (92). Neben der Chartis-Methode[®] steht die radiologische Bestimmung der kollateralen Ventilation mittels Dünnschicht-CT zur Verfügung (93, 94). Im Rahmen der Computertomographie ist es möglich, visuell oder auch softwareunterstützt die Fissurenintegrität zu bestimmen (68). Beim Chartis-Verfahren[®] wird in den Bronchus des zu untersuchenden Abschnittes ein Ballon eingelegt und über den einliegenden Katheter ein Unterdruck erzeugt. Der gemessene Luftstrom gibt dann Aufschluss über eine eventuelle Kollateralventilation (95-97).

Endobronchiale Coils:

Endobronchiale Coils bestehen aus Nitinol, einer Metalllegierung aus Titan und Nickel (98). Bei einer Bronchoskopie werden diese endobronchial eingebracht. Die Applikation erfolgt im gestreckten Zustand, wobei die Coils intrabronchial wieder die ursprüngliche geschwungene Form annehmen (99). So kommt es zu einer Geweberaffung und einer Verstärkung der elastischen Rückstellkräfte (4). Hierbei spielt eine Kollateralventilation, im Gegensatz zu endobronchialen Ventilen, keine Rolle. Diese Therapie kann zu einer signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktion führen (100). Eine Entfernung der Coils ist prinzipiell möglich (101, 102). Ein Nachteil besteht jedoch in einer erhöhten Rate postinterventionell auftretender Hämoptysen (4).

Thermische Lungenvolumenreduktion mittels Vaporisation:

Die thermische Lungenvolumenreduktion ist ein nicht reversibles Verfahren, das beim oberlappenbetonten, heterogenen Emphysem Anwendung findet (4). Hierbei wird heißer Dampf mittels Applikationskatheter in die gewünschten Lungenabschnitte geleitet. Im Rahmen eines Inflammationsprozesses kommt es zur Reduktion des Lungengewebes im behandelten Abschnitt (103). Eine Kollateralventilation hat keinen Einfluss auf dieses Verfahren (104). Die am häufigsten auftretende Nebenwirkung ist die Exazerbation (4).

Verfahren der operativen Emphysemtherapie:

Operative Lungenvolumenreduktion:

Bei der operativen Lungenvolumenreduktion werden ausgewählte Lungenabschnitte, die stark emphysematisch verändert sind, chirurgisch entfernt. So ist es möglich, dass sich weniger stark emphysematisch veränderte Lungenanteile wieder besser entfalten können (105). Eine erhöhte Sterblichkeit nach operativen Lungenvolumenreduktionen führte dazu, dass die endoskopischen Lungenvolumenreduktionen mehr in den Vordergrund rückten (4).

Transplantation:

Das Lungenemphysem als Folge einer COPD ist die häufigste Ursache für eine Lungentransplantation und sollte als Ultima Ratio genutzt werden (4). Die Transplantation sollte erst nach dem Ausschöpfen aller konservativen Behandlungsoptionen erfolgen. Ferner gilt es, entsprechende Ein- und Ausschlusskriterien zu beachten, wodurch die Anzahl infrage kommender Kandidaten deutlich reduziert wird. 70 % der Transplantationen werden bilateral durchgeführt. Ein verlängertes Langzeitüberleben konnte allerdings für Lungentransplantierte mit einer COPD nicht gezeigt werden (4, 66, 106-109).

Bullektomie:

Eine operative Bullektomie kann in Betracht gezogen werden, wenn die Emphysemlasen mehr als ein Drittel des Lungenflügels einnehmen. Diese kann thorakoskopisch oder offen chirurgisch erfolgen. Auf diese Weise kann eine deutliche Reduktion der Dyspnoe erreicht werden (4, 110, 111). Beim generalisierten Emphysem ist die Bullektomie keine Option (4).

2. Wissenschaftliche Fragestellungen der Arbeit

Oftmals korrelieren bei Patienten mit einem Lungenemphysem im Rahmen einer COPD die Ergebnisse der Lungenfunktionsdiagnostik mit den radiologischen Befunden. Allerdings zeigen sich auch diskrepante Resultate, bei denen die Resultate der bildgebenden Untersuchungsverfahren nicht mit denen der Funktionsdiagnostik übereinstimmen. Darüber hinaus ist eine idealisierte Erfassung höhergradiger Lungenemphyseme mittels Lungenfunktionsdiagnostik insbesondere für weiterführende invasive Therapiemaßnahmen, bspw. endoskopische Lungenvolumenreduktionen, essentiell. Nur so kann ein ausgeglichenes Verhältnis von Über- und Unterdiagnostik hergestellt werden.

Des Weiteren werden in dieser Arbeit das emphysematische Verteilungsmuster im Rand- und Kernbereich, ein Seitenvergleich der Destruktion und die Destruktion der fünf Lungenlappen unter Hinzuziehen der Parameter Alter und Geschlecht betrachtet. Ein weiterer Schwerpunkt liegt in der Fragestellung nach Zusammenhängen zwischen unterschiedlichen Lungenfunktionsparametern und dem Grad der strukturellen Destruktion in der thorakalen Computertomographie. Hinzukommend wird untersucht, inwiefern ein Lungenemphysem mit inhomogener Ausprägung in einzelnen Lungenlappen mit unterschiedlicher Einschränkung der Lungenfunktion einhergeht und sich Korrelationsunterschiede zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion bei geschlechtsgetrennter Betrachtung nachweisen lassen. Am Ende wird ein Prognosemodell entwickelt, das Rückschlüsse von Lungenfunktionsparametern auf ein höhergradiges Lungenemphysem ($LAV > 20\%$) zulässt und dessen Einfluss auf Sensitivität, Spezifität, den positiv prädiktiven Wert (PPW) und den negativ prädiktiven Wert (NPW) beleuchtet.

Ferner sollen die Ergebnisse dieser Arbeit die Grundlage für weiterführende Studien und Forschungsansätze zur genaueren Indikationsstellung bei Emphysem-Patienten im Rahmen der hochspezialisierten Lungenvolumenreduktion bilden.

3. Material und Methoden

3.1 Ethikantrag

Für diese retrospektive Analyse wurde ein Ethikantrag bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin gestellt. Dieser wurde positiv beschieden und erhielt die Nummer EA2/175/18.

3.2 Studiendesign

Zur Datenakquise erfolgte eine retrospektive Analyse der COPD-Patienten aus dem Arbeitsbereich Ambulante Pneumologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin, Leiter Prof. Dr. C. Witt, im Zeitraum 01. Januar 2012 bis 31. Dezember 2017.

Die Auswahl des Patientenkollektivs ergab sich anhand der Hauptdiagnose COPD (J44*) und wurde über ein Analysetool im Datensystem der Charité durchgeführt. Die Auswahl der erfassten COPD-Patienten wurde nicht nach Alter, Geschlecht oder Begleiterkrankungen eingeschränkt. Weiterhin wurden die Akten der COPD-Patienten auf das Vorliegen einer Thorax-CT im Suchzeitraum hin überprüft. War eine Thorax-CT vorhanden, wurde diese CT auf die Existenz eines Lungenemphysems hin untersucht. Die Ergebnisse dieser Auswertung der CT wurden dann mit den Lungenfunktionsuntersuchungen der COPD-Patienten abgeglichen.

Es wurde zunächst eine Analyse der CT mittels computertomographisch gestützter Densitometrie durchgeführt. Anschließend wurde die Auswertbarkeit durch das Densitometrieprogramm MeVis Pulmo 3D geprüft.

Bei fortgeschrittener Destruktion der Interlobarsepten konnte eine differenzierte Auswertung nicht durchgeführt werden, da einzelne Fissuren der Lunge radiologisch teilweise nicht mehr erkennbar waren.

3.2.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden Patienten, die als Diagnose eine COPD aufwiesen, über eine CT mit maximal 2 mm Schichtdicke in nativer Untersuchungstechnik verfügten und hinzukommend eine die Diagnose COPD bestätigende Lungenfunktionsuntersuchung vorweisen konnten.

- Hauptdiagnose COPD (J44*)
- Thorax erfassende CT, welches zur Densitometrie geeignet ist
 - o Schichtdicke maximal 2 mm
 - o native Untersuchungstechnik
- verfügbare Lungenfunktionsuntersuchung

3.2.2 Ausschlusskriterien

Bestimmte Ausschlusskriterien fanden Anwendung, da bestimmte Begleiterkrankungen oder Voreingriffe die Auswertbarkeit der Untersuchungen unter Umständen verfälscht hätten. Am häufigsten erfolgte ein Ausschluss aus der Studiengruppe bei Malignomen, Pneumonie und Pleuraerguss. Ferner wurde eine zeitlicher Cut-off von 180 Tagen festgelegt, welcher maximal zwischen CT und Lungenfunktionsdiagnostik liegen durfte und zu entsprechenden Ausschlüssen führte.

- schwerste Destruktion der Interlobarsepten, welche eine Bearbeitung mit dem Densitometrieprogramm MeVis Pulmo 3D® unmöglich machte
- radiologische Untersuchung unter Verwendung von Kontrastmittel
- Zustand nach Lungenvolumenreduktion
- Zustand nach Thorax-chirurgischem Eingriff
- Fremdkörper im / am Thorax
- Malignom / tumoröses Geschehen in der Thorax-CT erkennbar
- Pneumonie
- Sarkoidose mit Lungenbeteiligung
- Lungenfibrose
- Pleuraerguss
- Pneumothorax
- Cut-off von 180 Tagen zwischen CT und Bodyplethysmographie überschritten

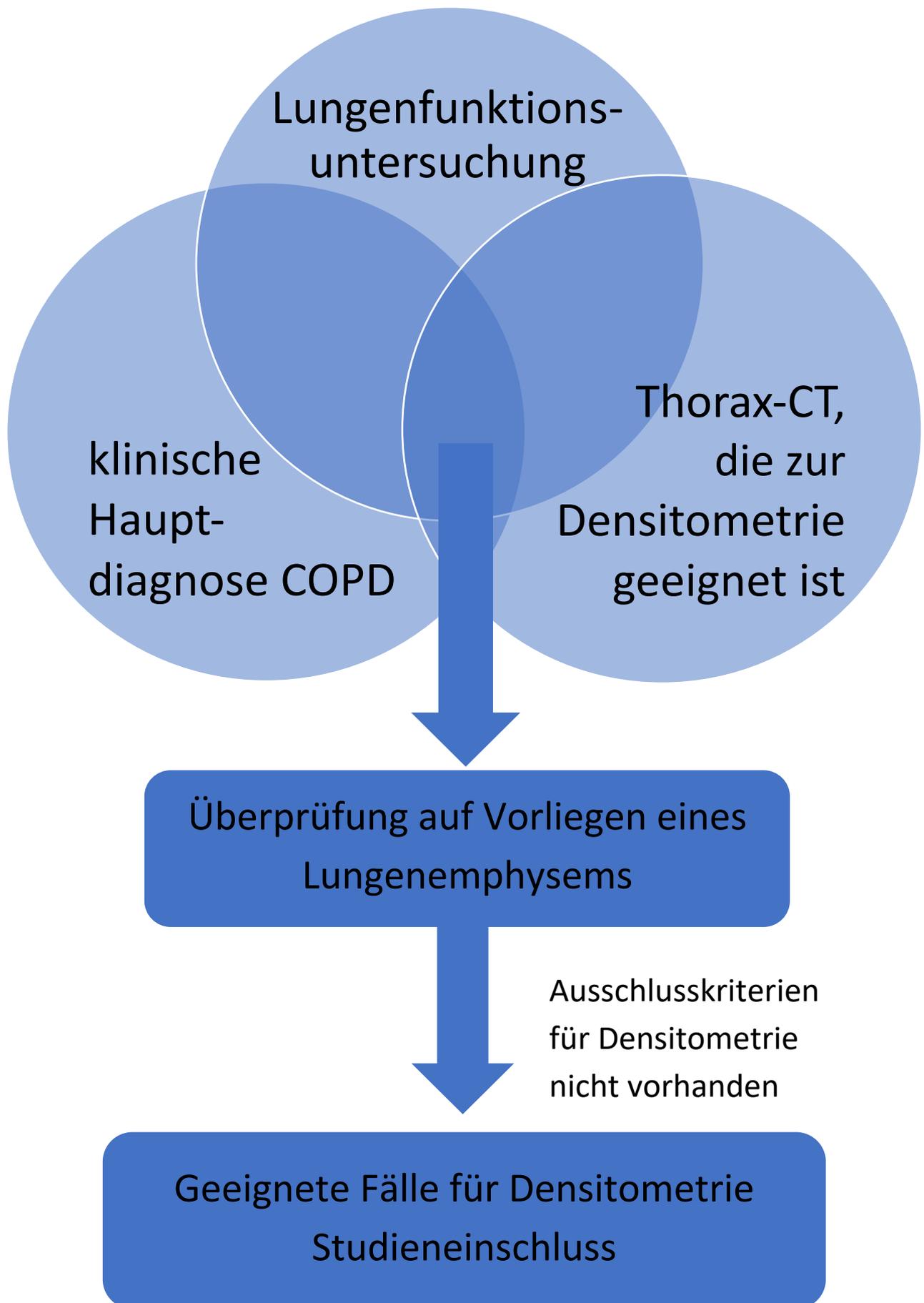


Abbildung 3: Workflow zur Erfassung geeigneter Fälle

3.3 Densitometrische Auswertung mittels MeVis Pulmo 3D[®]

Die radiologischen Bildmaterialien wurden vom Institut für Radiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin bereitgestellt. Es wurden ausschließlich CT-Aufnahmen von Patienten genutzt, welche Kontakt zum Arbeitsbereich Ambulante Pneumologie hatten. Alle für eine Densitometrie geeigneten Thorax-CT, welche in der CT ein Lungenemphysem aufwiesen, wurden mittels der Densitometrie-Software MeVis Pulmo 3D[®] (Fraunhofer Institut für Bildgestützte Medizin MEVIS, Bremen) auf das Vorliegen eines Lungenemphysems und das Verteilungsmuster hin untersucht. Als Lungengewebe mit vorliegendem Lungenemphysem wurden Areale mit Dichtwerten kleiner als -950 Hounsfield-Units definiert und durch das Programm dementsprechend erkannt. Des Weiteren wurde eine quantitative Analyse des Emphysems vorgenommen, welche eine Objektivierung des Parenchymverlustes ermöglichte. Die Analyse mittels Pulmo 3D[®] ermöglichte die Quantifizierung des Emphysemanteils der gesamten Lunge, der linken und rechten Lunge getrennt und für jeden einzelnen der fünf Lungenlappen. Somit konnte der emphysematische Destruktionsgrad jedes einzelnen Lungenlappens beurteilt werden. Darüber hinaus erfolgte eine Analyse des Destruktionsanteils im pleuranahen Lungenbereich und im Bereich des Lungenkerns. Als pleuraständigen Bereich des Lungengewebes erkennt das Programm MeVis Pulmo 3D[®] die pleuranahen 2cm des Lungengewebes. Grundsätzlich war es mit MeVis Pulmo 3D[®] möglich, die Fissuren der Lunge automatisch zu detektieren. Da das densitometrierte Kollektiv jedoch häufig eine hohe pulmonale Destruktion aufwies, welche ebenfalls die Fissuren betraf, musste die Analyse der Fissuren manuell vorgenommen bzw. nachkorrigiert werden. Hierzu musste bei jedem Patienten die Kontrolle der jeweiligen Fissur in der koronaren-, sagittalen- und axialen Ebene für jede einzelne Schnittebene erfolgen. Die Bearbeitung erfolgte fachärztlich supervidiert.

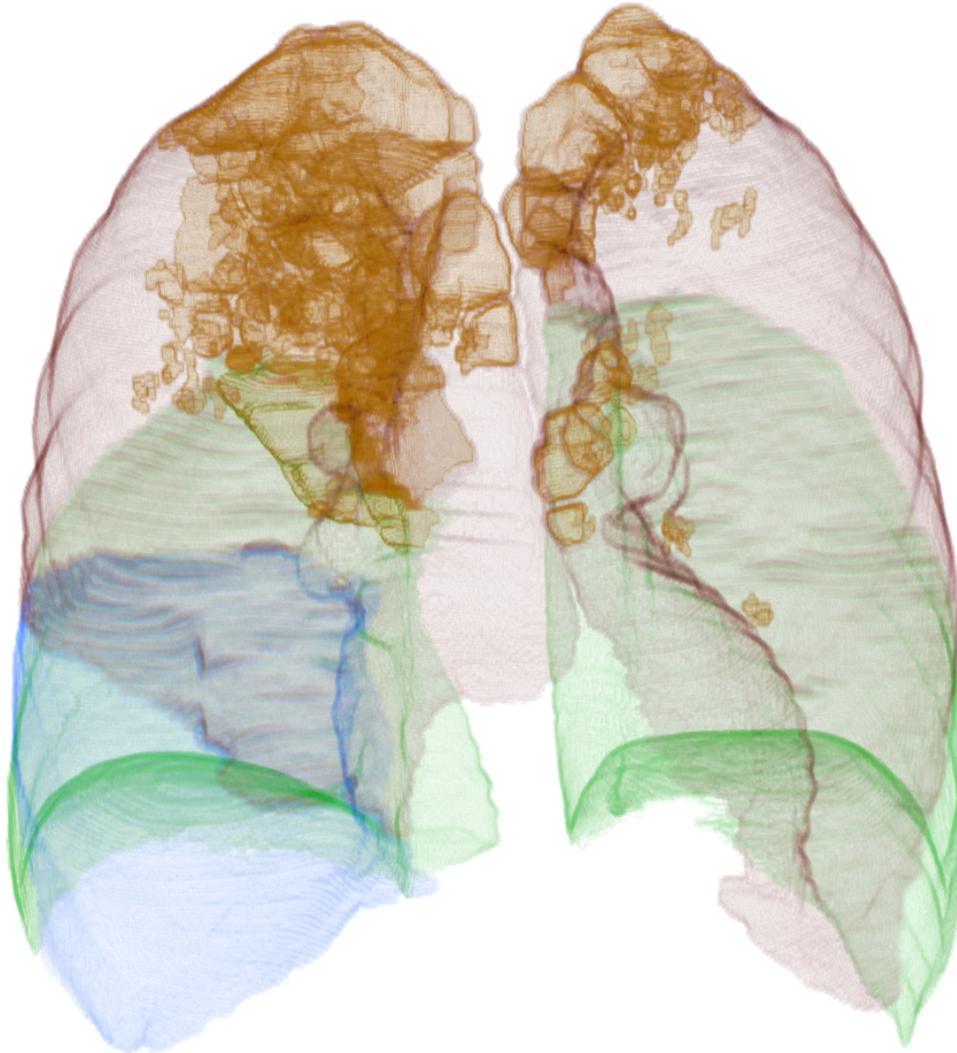


Abbildung 4: MeVis Pulmo 3D[®]; 3D-Abbildung des Volumens der Lungen, Lungenlappen und der emphysematisch veränderten Gebiete;
<https://www.mevis.fraunhofer.de/en/solutionpages/quantitative-lung-CT-analysis-for-COPD.html>

3.4 Lungenfunktionsanalyse

Als Grundlage einer umfangreichen Lungenfunktionsanalyse wurden Bodyplethysmographien der Patienten (n = 112) herangezogen. Diese wurden in sitzender Position durchgeführt, angeleitet durch eine geschulte MTA. Verwendet wurde ein Bodyplethysmograph der Firma Jaeger[®] - „MasterScreen Body[®]“.

Folgende Parameter wurden im Rahmen der Lungenfunktionsanalyse erfasst und beurteilt:

- | | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| - FVC | - forcierte Vitalkapazität |
| - FEV ₁ | - Einsekundenkapazität |
| - FEV ₁ /FVC | - Tiffeneau-Index |
| - R tot | - Atemwegswiderstand |
| - RV | - Residualvolumen |
| - TLC | - totale Lungenkapazität |
| - RV/TLC | - relatives Residualvolumen |
| - DLCOc/SB | - Kohlenmonoxid-Transferfaktor |
| - DLCOc/VA | - Kohlenmonoxid-Transferkoeffizient |

3.5 Statistische Analyse

Die statistische Analyse im Rahmen dieser Studie wurde mittels SPSS Statistics® (Version 25) durchgeführt. Zur Anwendung kamen dabei statistische Testverfahren:

- | | |
|---------------------------------------|---|
| Mann-Whitney-U-Test | - untersucht zwei unabhängige Stichproben auf die Gleichheit von deren Parametern |
| Chi-Quadrat-Test | - untersucht die Unabhängigkeit von zwei Merkmalen |
| Wilcoxon-Vorzeichenrangtest | - untersucht zwei Stichproben auf die Unterscheidung eines bestimmten Merkmals |
| Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho | - untersucht einen Zusammenhang/ eine Beziehung zwischen zwei Variablen |
| Kruskal-Wallis-Test | - untersucht bei unabhängigen Stichproben, inwiefern die zentralen Tendenzen unterschiedlich sind |

- Post-hoc-Analyse - gibt Auskunft darüber, welche einzelnen Mittelwerte sich signifikant unterscheiden
- ROC-Analyse - Verfahren zur Berechnung des idealen Cut-offs

4. Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Patienten

Insgesamt konnten 112 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Von diesen lag sowohl eine auswertbare (densitometriefähige) CT als auch eine Bodyplethysmographie vor. Der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 29,5 %, der männlichen hingegen bei 70,5 %. Das Alter der Untersuchungsgruppe lag im Median bei 64 Jahren.

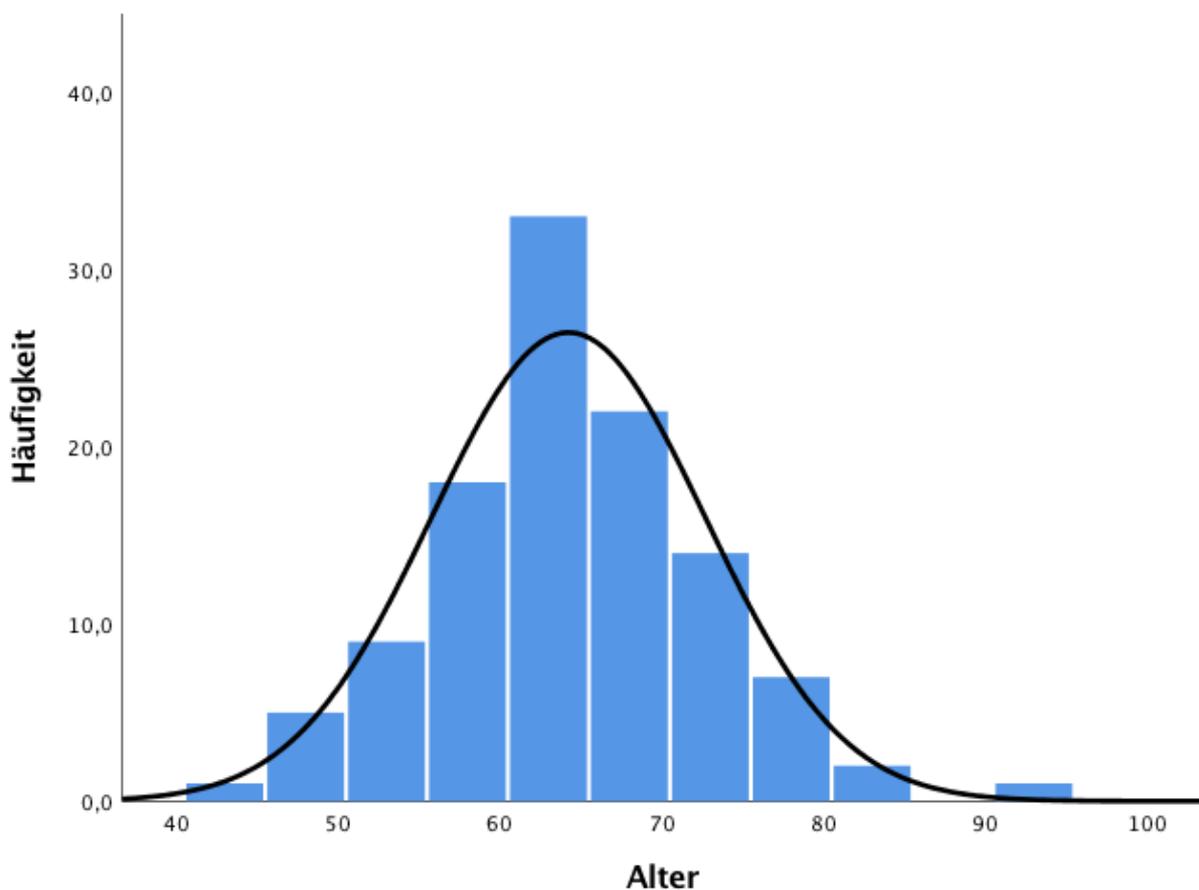


Abbildung 5: Altersverteilung im Patientenkollektiv

Der BMI der Untersuchungsgruppe lag im Median bei 23,9 kg/m², in der Gruppe der Frauen bei 22,1 kg/m², bei den männlichen Probanden bei 24,6 kg/m² und dabei in beiden Gruppen im Bereich des Normalgewichtes. Zwischen den weiblichen und männlichen Probanden fanden sich keine signifikanten Unterschiede des BMI (P = 0,179).

4.1.1 Schweregrade der COPD nach GOLD

Die Verteilung der einzelnen GOLD-Stadien ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Zwischen den weiblichen und männlichen Patienten fanden sich diesbezüglich keine signifikanten Unterschiede der Stadien-Verteilung (Chi-Quadrat-Test, $P = 0,223$).

Tabelle 2: Verteilung der GOLD-Stadien im Patientenkollektiv

	gesamte Kohorte	weiblich	männlich
GOLD-Stadium 1	0,9 % (n = 1)	3,0 % (n = 1)	0,0 % (n = 0)
GOLD-Stadium 2	8,9 % (n = 10)	6,1 % (n = 2)	10,1 % (n = 8)
GOLD-Stadium 3	45,5 % (n = 51)	54,5 % (n = 18)	41,8 % (n = 33)
GOLD-Stadium 4	44,6 % (n = 50)	36,4 % (n = 12)	48,1 % (n = 38)

4.2 Phänotypen in der CT und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion

Nicht alle analysierten Computertomographien konnten einem Phänotyp zugeordnet werden, da eine fortgeschrittene emphysematische Destruktion oft keine genaue Zuordnung ermöglichte. Bei 75 % aller Patienten konnte jedoch eine Einordnung erfolgen.

Daraus resultierte die Klassifizierung in folgende Phänotypen mit nachstehender prozentualer und absoluter Verteilung:

Tabelle 3: Verteilung der emphysematischen Phänotypen

panlobuläres Lungenemphysem	50,0 %	n = 42
zentrilobuläres Lungenemphysem	39,2 %	n = 33
Mischform	9,6 %	n = 8
paraseptales Lungenemphysem	1,2 %	n = 1

Es fanden sich für den überwiegenden Anteil der Lungenfunktionswerte signifikante Unterschiede zwischen einem zentrilobulären und dem panlobulären Lungenemphysem. Zum Zweck des Vergleichs der beiden Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Bei Patienten mit einem panlobulären Emphysem war die emphysematische Destruktion größer und infolgedessen zeigten sich schlechtere

Lungenfunktionswerte. Für FVC, RV/TLC, das Residualvolumen und die DLCOc/SB ergaben sich beim panlobulären Emphysem signifikant schlechtere Werte. Analysen zum Zusammenhang zwischen Lokalisation und Auswirkung auf die Lungenfunktion konnten für die Gruppen der Mischform und des paraseptalen Lungenemphysems nicht durchgeführt werden. Die Gruppe der Mischform erwies sich als nicht homogen und ließ somit keine Rückschlüsse von einer definierten Lokalisation auf die Lungenfunktion zu. Ferner war die Gruppe des paraseptalen Lungenemphysems mit einem Patienten zu klein, um valide Rückschlüsse ziehen zu können. Somit wurden für beide Gruppen keine weitergehenden Berechnungen in Hinblick auf die Lungenfunktion durchgeführt. Die Ergebnisse sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4: Auswirkung unterschiedlicher Phänotypen auf die Lungenfunktion

Parameter in % / Soll	panlobuläres Emphysem (Wertebereich) n = 42	zentrilobuläres Lungenemphysem (Wertebereich) n = 33	P-Wert
Emphysematische Destruktion (LAV)	29,9 (0,70 - 72,0)	18,5 (0,70 - 53,6)	0,040*
FVC, Median (Bereich)	57,5 (28,9 - 89,9)	64,7 (43,1 - 117,2)	0,035*
FEV ₁	28,7 (12,7 - 64,5)	32,2 (21,1 - 101,5)	0,097
FEV ₁ /FVC	41,7 (27,0 - 61,6)	38,7 (28,4 - 68,0)	0,468
R _{tot}	237,3 (85,9 - 806,1)	247,3 (55,6 - 581,2)	0,869
RV	241,9 (146,7 - 368,9)	208,7 (129,9 - 380,0)	0,046*
TLC	130,0 (83,3 - 165,4)	128,2 (86,3 - 171,0)	0,323
RV/TLC	174,7 (132,7 - 243,1)	161,3 (131,0 - 219,1)	0,024*

Parameter in % / Soll	panlobuläres Emphysem (Wertebereich) n = 42	zentrilobuläres Lungenemphysem (Wertebereich) n = 33	P-Wert
DLCOc/SB	26,1 (12,4 - 65,0)	37,1 (18,9 - 70,1)	0,049*
DLCOc/VA	39,2 (12,2 - 88,7)	52,8 (15,5 - 116,3)	0,150

4.2.1 Destruktion im Kern- und Randbereich der Lunge

Unter Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichenrangtests bei verbundenen Stichproben zeigte sich, dass der Destruktionsgrad zwischen Lungenkern und pleuraständigem Randbereich der Lunge signifikant unterschiedlich war ($P < 0,001$). Der Grad der Destruktion lag im Lungenkern bei 34,2 % und im Randbereich bei nur 16,3 %. Somit findet sich im Lungenkern eine mehr als doppelt so große emphysematische Destruktion. Nachfolgende Abbildung veranschaulicht die Unterschiede.

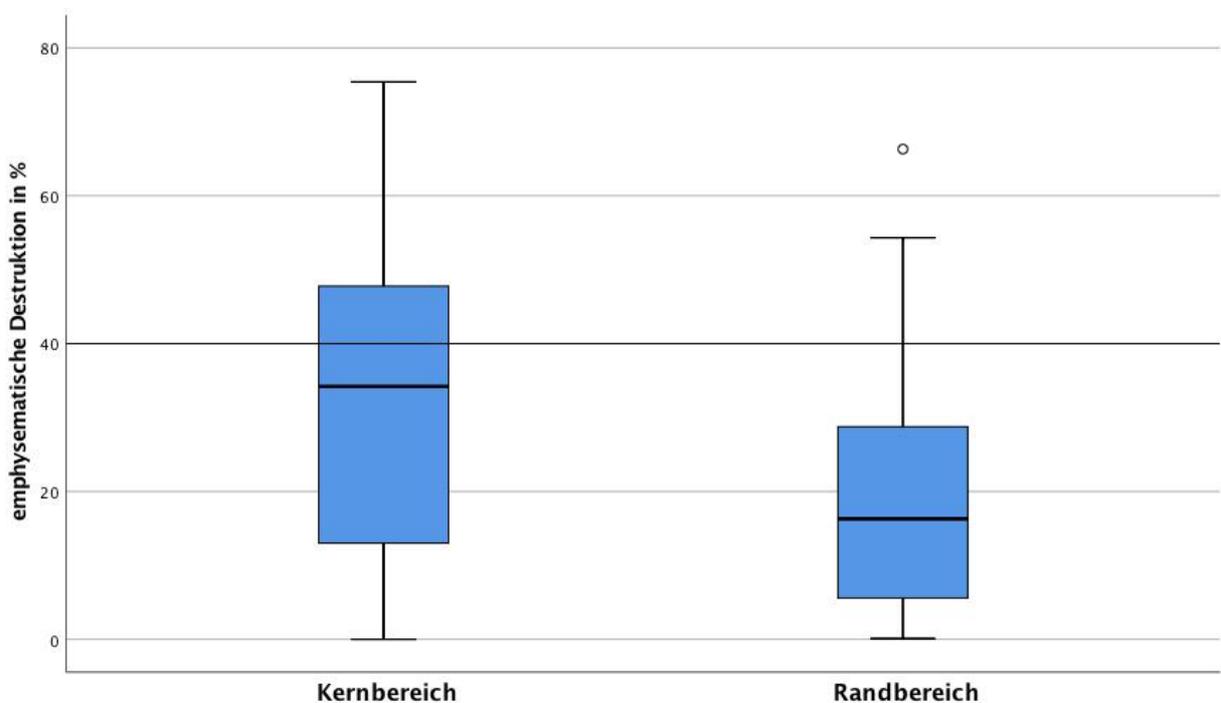


Abbildung 6: Boxplot zur emphysematischen Destruktion im Kern- und Randbereich

4.2.2 Seitendifferenz der emphysematischen Destruktion der Lunge

Unter Anwendung des Wilcoxon-Vorzeichenrangtests bei verbundenen Stichproben war ersichtlich, dass bei den untersuchten Patienten der Destruktionsgrad zwischen der rechten und der linken Lungenhälfte keinen signifikanten Unterschied aufwies. Der P-Wert lag hier bei 0,874. Die Hypothese, dass einer der beiden Lungenflügel im Rahmen eines Lungenemphysems stärker destruiert wird, konnte somit nicht belegt werden.

4.2.3 Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen mit Betrachtung geschlechts- und altersspezifischer Besonderheiten

Eine Auswertung des Gesamt-LAV je Lungenlappen ergab keine signifikanten Differenzen zwischen den einzelnen Lungenlappen ($P = 0,781$). Eine geschlechtsgetrennte Betrachtung zeigte auf, dass der Unterschied zwischen den Lungenlappen nicht signifikant war. Der am stärksten destruierte Lungenlappen war bei den Frauen der rechte Unter- und bei den Männern der rechte Oberlappen. Nach Auftrennung in zwei Altersgruppen um den Median der Altersverteilung ergab sich ebenfalls kein Unterschied. In der Altersgruppe ≤ 64 Jahre wies der linke Unterlappen die stärkste Destruktion auf. Hingegen zeigte in der Gruppe der über 64-jährigen Patienten der Mittellappen rechts den stärksten emphysematischen Umbau.

Tabelle 5: Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen, geschlechtsgetrennt

Lungenlappen	Median – emphysematischer Destruktionsgrad	Median weiblich	Median männlich	P-Wert
Oberlappen rechts	24,8 %	24,0 %	25,6 %	0,559
Mittellappen rechts	22,3 %	23,6 %	21,8 %	0,453
Unterblassen rechts	23,6 %	24,6 %	23,5 %	0,924
Oberlappen links	22,7 %	20,5 %	22,9 %	0,431
Unterblassen links	21,9 %	22,7 %	18,4 %	0,641

Tabelle 6: Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen, altersspezifisch

Lungenlappen	Median – emphysematischer Destruktionsgrad	Median – Alter ≤ 64 Jahre	Median – Alter > 64 Jahre	P-Wert
Oberlappen rechts	24,8 %	24,2 %	25,3 %	0,707
Mittellappen rechts	22,3 %	21,2 %	26,8 %	0,956
Unterblassen rechts	23,6 %	25,4 %	19,1 %	0,235
Oberlappen links	22,7 %	22,9 %	20,5 %	0,714
Unterblassen links	21,9 %	28,0 %	17,0 %	0,379

Geschlechtsabhängige LAV-Verteilung (Median):

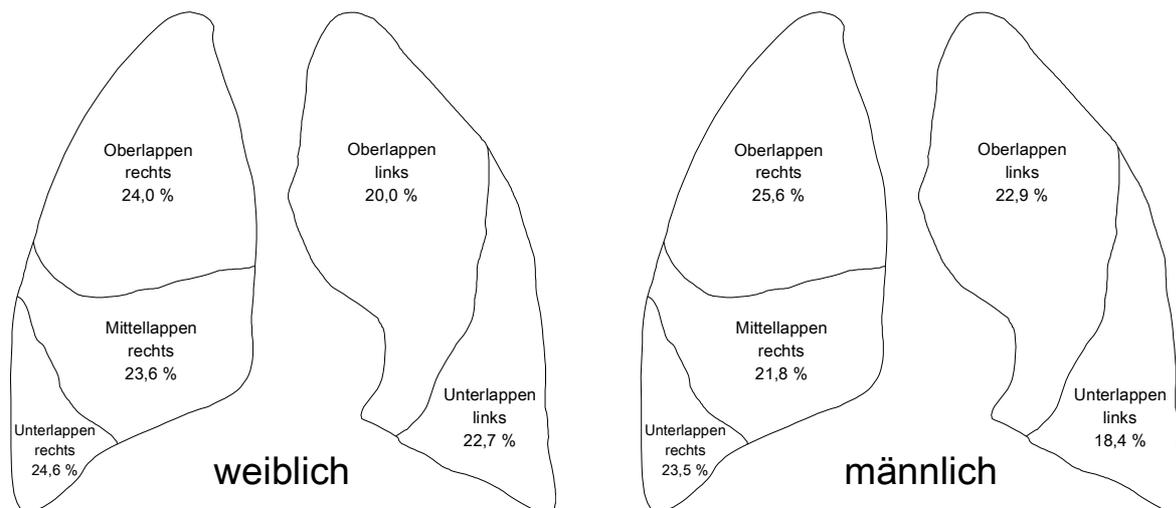


Abbildung 7: LAV-Verteilung geschlechtsgetrennt

Altersabhängige LAV-Verteilung (Median):

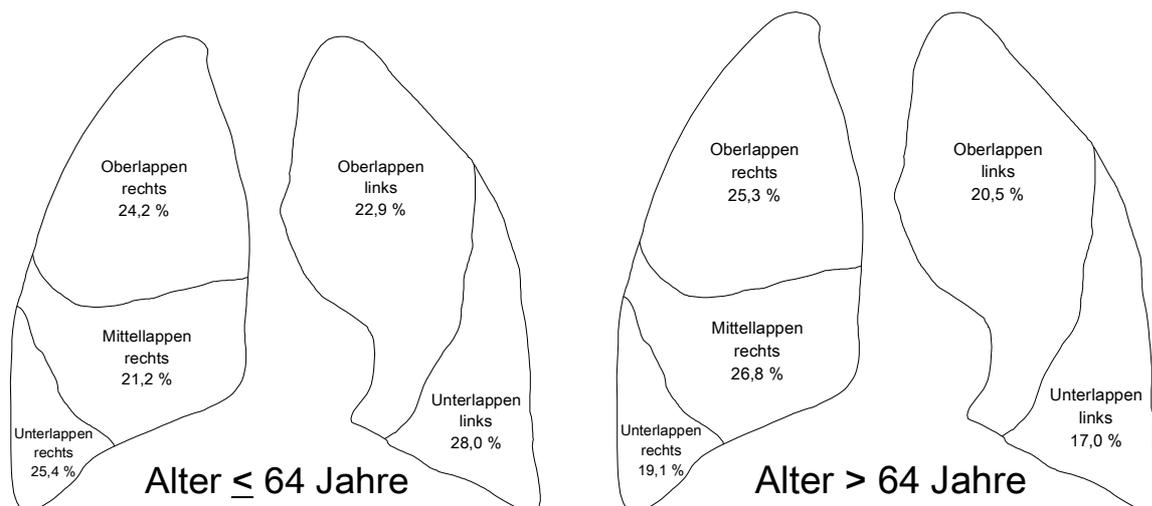


Abbildung 8: LAV-Verteilung altersgetrennt

4.3 Korrelation zwischen Gesamtdstruktion und Lungenfunktion

In einer Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho wurde festgestellt, dass alle erhobenen Lungenfunktionsparameter bis auf FVC und Rtot mit der Gesamtdstruktion signifikant korrelierten. Die stärkste Korrelation fand sich beim Diffusionswert DLCOc/SB ($r = -0,443$), gefolgt vom Parameter FEV₁/FVC ($r = -0,441$).

In nachfolgender Tabelle sind die Korrelationen dargestellt.

Tabelle 7: Korrelation von Gesamtdestruktion und Lungenfunktion

Lungenfunktionsparameter	Korrelation Spearman-Rho	P-Werte
FVC	-0,089	0,350
FEV ₁	-0,324	0,001***
FEV ₁ /FVC	-0,441	< 0,001***
Rtot	0,122	0,199
RV	0,340	< 0,001***
TLC	0,297	0,001***
RV/TLC	0,235	0,012*
DLCOc/SB	-0,443	< 0,001***
DLCOc/VA	-0,382	< 0,001***

Ferner lässt sich in den hier dargestellten Grafiken erkennen, inwiefern die unterschiedlichen Lungenfunktionsparameter mit der prozentualen Gesamtdestruktion des Lungengewebes korrelieren.

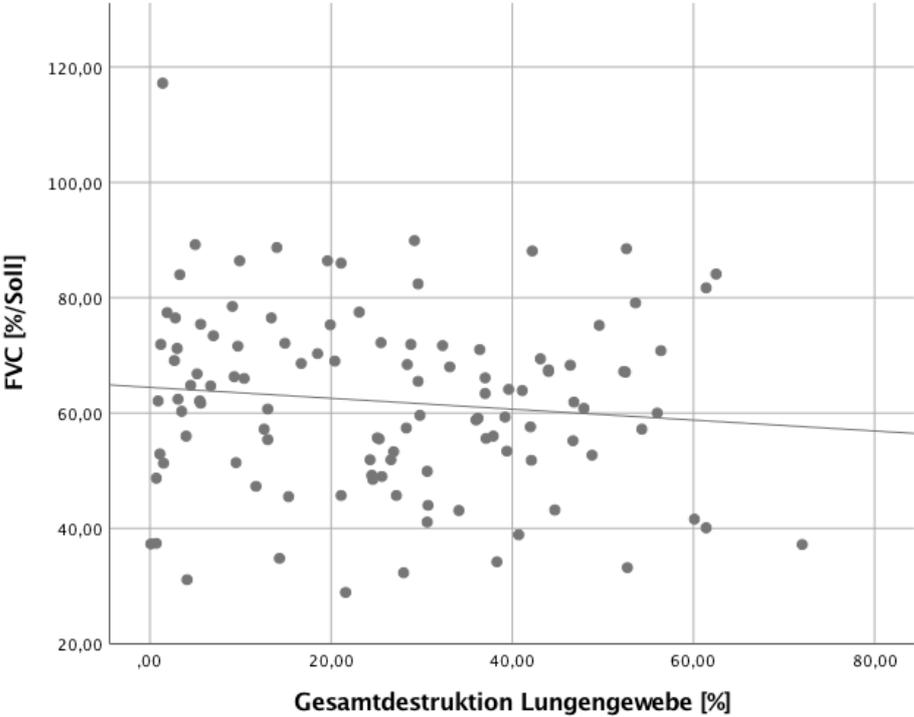


Abbildung 9: Korrelation der Gesamtdestruktion und FVC

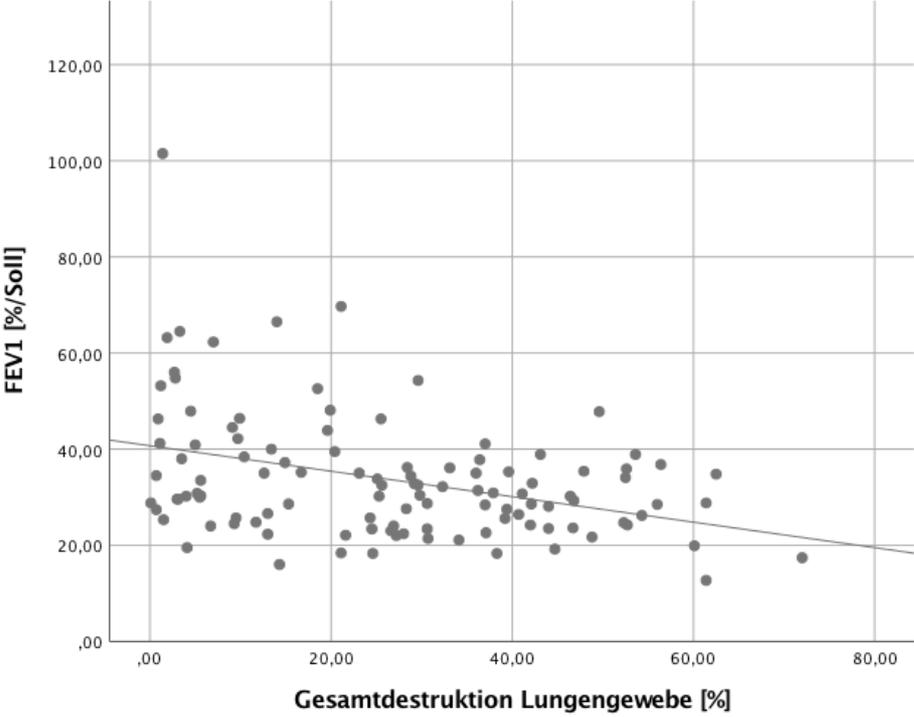


Abbildung 10: Korrelation der Gesamtdestruktion und FEV₁

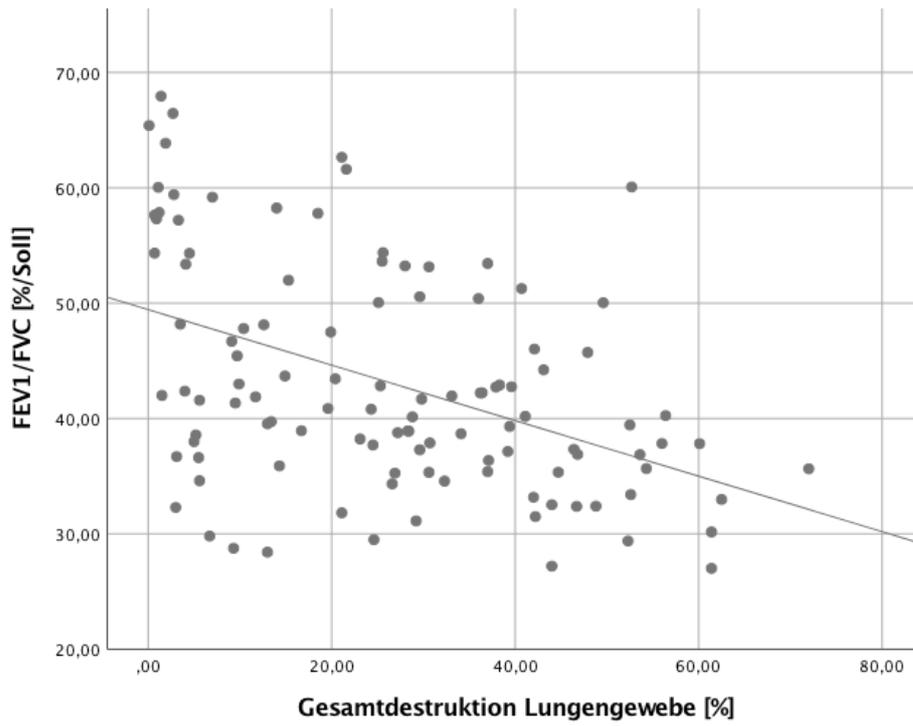


Abbildung 11: Korrelation der Gesamtdestruktion und FEV₁/FVC

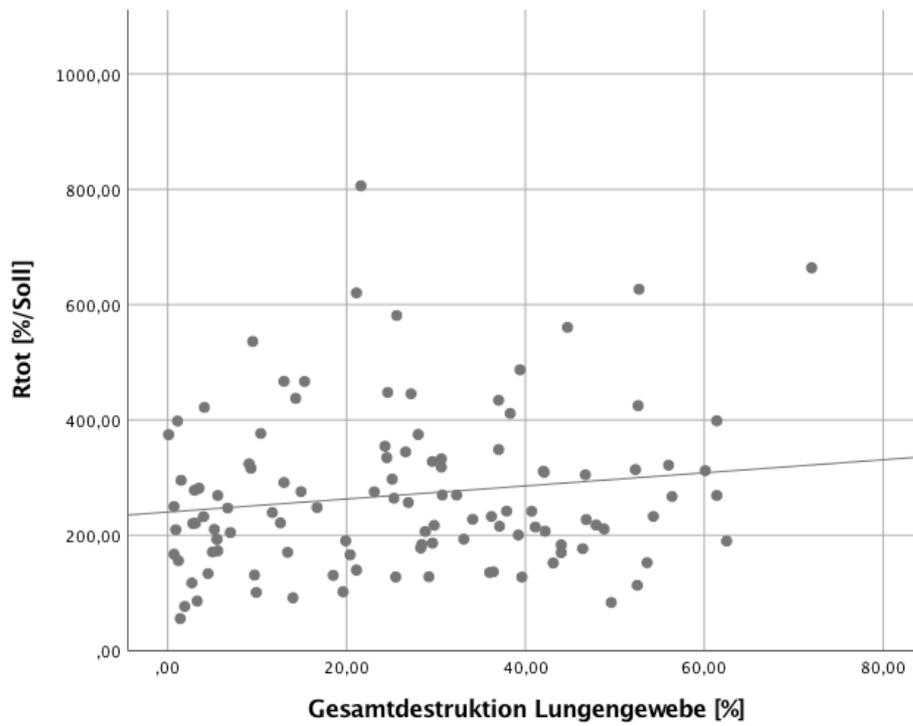


Abbildung 12: Korrelation der Gesamtdestruktion und Rtot

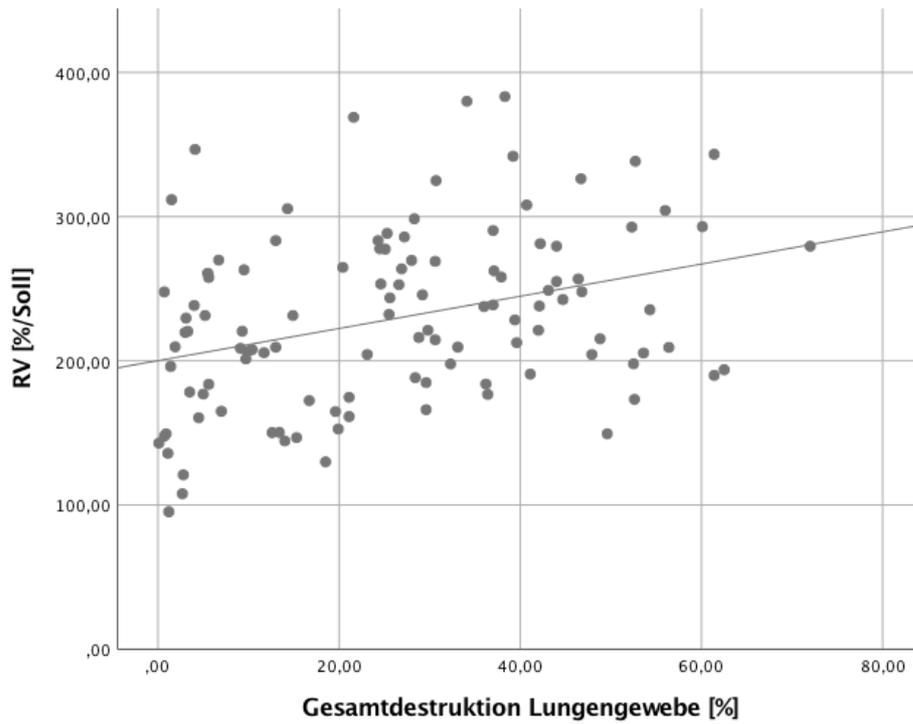


Abbildung 13: Korrelation der Gesamtdestruktion und RV

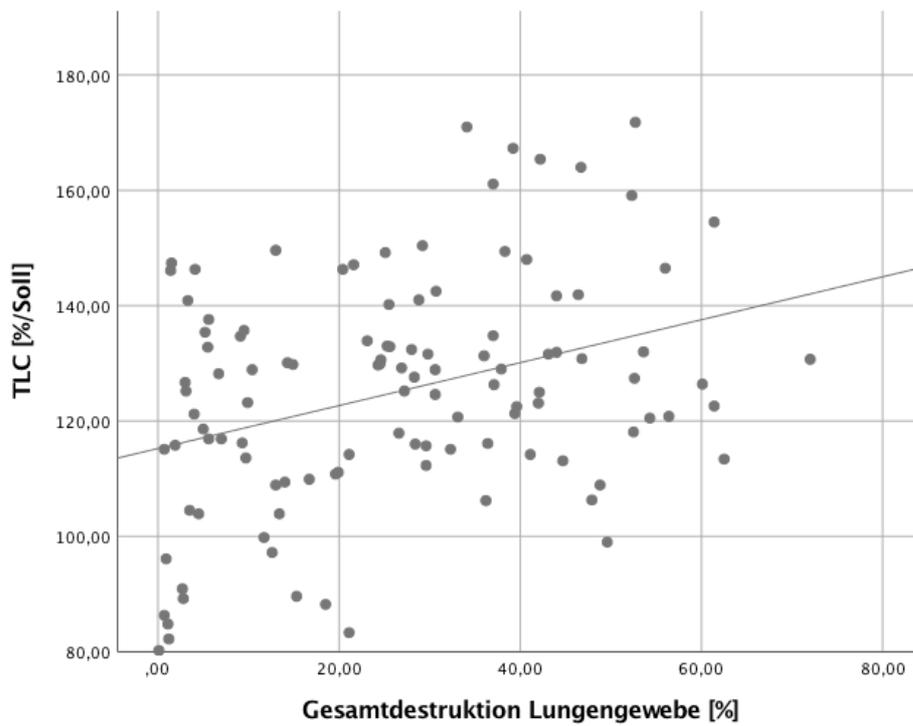


Abbildung 14: Korrelation der Gesamtdestruktion und TLC

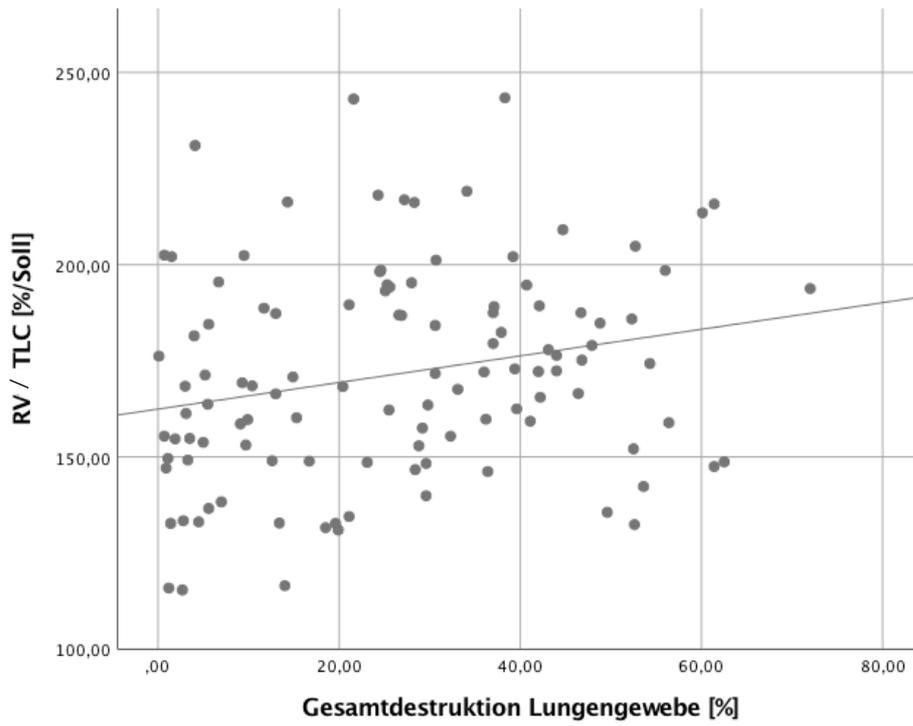


Abbildung 15: Korrelation der Gesamtdestruktion und RV/TLC

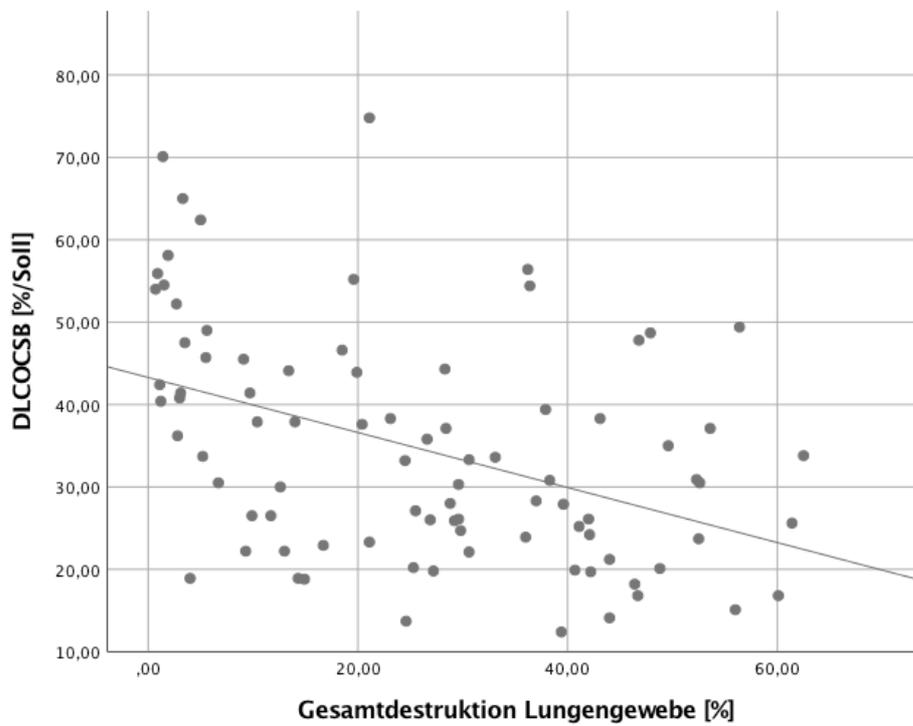


Abbildung 16: Korrelation der Gesamtdestruktion und DLCOc/SB

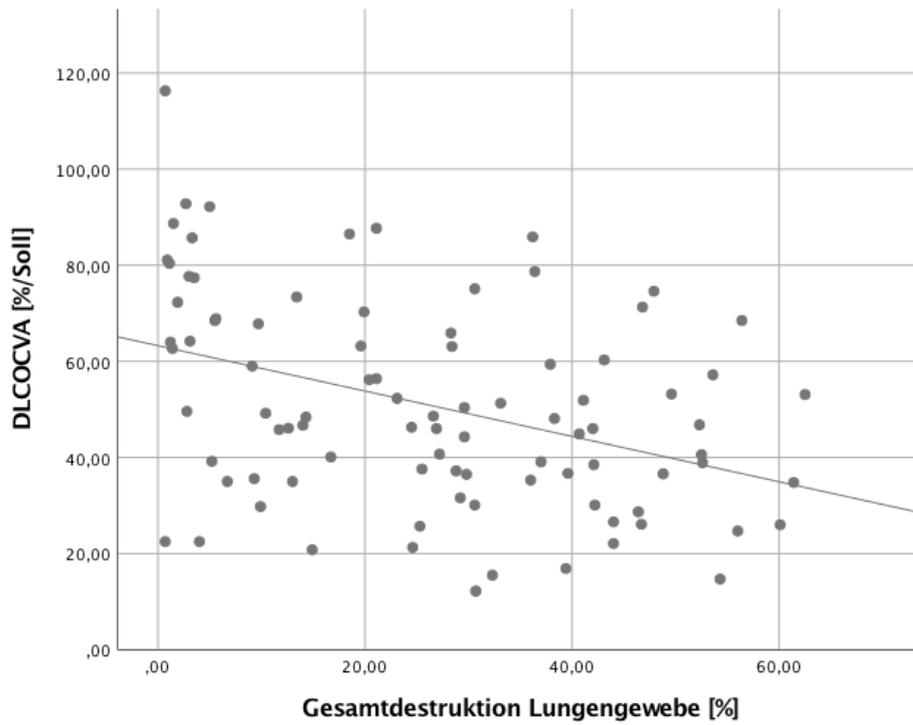


Abbildung 17: Korrelation der Gesamtdestruktion und DLCOc/VA

4.3.1 Korrelationen des phänotypischen Erscheinungsbildes in der CT mit einzelnen Lungenfunktionsparametern

Im Rahmen dieser Auswertung wurde für jeden Patienten zunächst untersucht, welcher Lungenlappen die stärkste Destruktion aufwies. Die Probanden wurden nach dem am stärksten emphysematisch veränderten Lungenlappen in fünf Gruppen eingeteilt und mittels Kruskal-Wallis-Tests bei unabhängigen Stichproben auf signifikante Unterschiede in den Lungenfunktionsparametern hin untersucht. Für die unterschiedlichen Lungenfunktionsparameter fanden sich fast durchgängig Differenzen in den Messergebnissen, in Abhängigkeit davon, welcher Lappen die stärkste Destruktion aufwies. Lediglich bei FEV₁/FVC zeigten sich keine signifikanten Differenzen.

Tabelle 8: Korrelation von Destruktion einzelner Lungenlappen und Lungenfunktionsparameter

Parameter	OR n = 29	MR n = 33	UR n = 15	OL n = 27	UL n = 25	P-Wert
FVC Median (Wertebereich)	62,4 (37,4-89,9)	69,1 (38,8-89,2)	64,35 (28,9-88,5)	57,6 (34,8-86,4)	52,7 (31,1-82,4)	0,023*
FEV₁ Median (Wertebereich)	29,6 (18,3-52,6)	36,2 (24,2-69,7)	34,7 (12,7-47,9)	28,7 (16,0-53,2)	25,7 (18,3-62,3)	0,001***
FEV₁/FVC Median (Wertebereich)	37,8 (27,2-57,9)	42,4 (33,0 - 66,5)	41,1 (27,0-61,6)	39,75 (28,75-65,4)	40,8 (29,4-60,1)	0,068
Rtot Median (Wertebereich)	232,8 (127,5-560,5)	220,5 (76,6-487,0)	210,5 (127,6-806,1)	307,1 (101,0-581,2)	313,9 (113,2-626,7)	0,032*
RV Median (Wertebereich)	253,3 (129,9-304,3)	184,9 (107,8-308,1)	231,8 (150,3-368,9)	220,1 (95,3-326,3)	263,8 (149,4-383,3)	0,001***
TLC Median (Wertebereich)	128,2 (86,3-165,4)	115,7 (84,8-148)	132,2 (103,9-167,3)	125,65 (80,2-164,0)	132,4 (83,2-171,8)	0,002**

Parameter	OR n = 29	MR n = 33	UR n = 15	OL n = 27	UL n = 25	P-Wert
RV/TLC Median (Wertebereich)	172,4 (131,6-216,9)	149,6 (115,4-194,7)	169,2 (132,4-243,1)	173,95 (115,9-216,3)	186,8 (138,3-243,4)	0,001***
DLCOc/SB Median (Wertebereich)	25,9 (13,7-54,0)	43,2 (12,4-74,8)	27,1 (18,8-44,1)	26,05 (16,8-47,5)	33,2 (20,1-55,9)	0,005**
DLCOc/VA Median (Wertebereich)	35,0 (14,7-116,3)	63,2 (15,5-92,8)	37,4 (12,2-73,4)	42,2 (26-77,7)	50,4 (36,6-88,7)	0,004**

OR: Oberlappen rechts, MR: Mittellappen rechts, UR: Unterlappen rechts,

OL: Oberlappen links, UL: Unterlappen links

Um zu analysieren, welche Lungenlappen mit der stärksten Destruktion einen Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen, wurde ein Post-hoc-Test durchgeführt. Die nachstehende Tabelle 9 führt die P-Werte der unterschiedlichen Lungenfunktionsparameter zwischen den Lappen auf.

Tabelle 9: Ergebnisse des post-hoc-Tests zu Unterschieden in der Destruktion einzelner Lungenlappen und Lungenfunktionsparameter

	UL-OL	UL-OR	UL-UR	UL-MR	OL-OR	OL-UR	OL-MR	OR-UR	OR-MR	UR-MR
FVC	1,000	1,000	1,000	0,015*	1,000	1,000	0,197	1,000	1,000	1,000
FEV₁	1,000	1,000	1,000	0,002**	1,000	1,000	0,016*	1,000	0,016*	1,000
FEV₁/FVC	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
Rtot	1,000	1,000	0,139	0,090	0,775	0,601	1,000	1,000	1,000	1,000
RV	0,249	0,068	0,005**	0,001***	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
TLC	1,000	1,000	0,078	0,027*	0,004**	1,000	1,000	0,690	1,000	1,000
RV/TLC	0,318	0,032*	0,015*	0,001***	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000
DLCOc/SB	1,000	1,000	1,000	0,111	1,000	1,000	0,018*	1,000	0,045*	1,000
DLCOc/VA	1,000	1,000	0,281	0,053	1,000	0,233	0,019*	1,000	0,256	1,000

4.4 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Alter

Um die Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Alter zu erheben, erfolgte eine Aufteilung in zwei Gruppen um den Median des Alters der Untersuchungsgruppe. Für FEV₁, FEV₁/FVC, RV, TLC, RV/TLC und DLCOc/VA ließen sich signifikante Differenzen erkennen. Bei den signifikant unterschiedlichen Parametern zeigten sich bei der Gruppe der älteren Patienten lungenfunktionell bessere Werte als bei den jüngeren Probanden. Die altersabhängigen Medianwerte der Lungenfunktionsparameter sind der Tabelle 10 zu entnehmen.

Tabelle 10: Altersabhängigkeit der Lungenfunktionsparameter

	Median (Wertebereich)	Median – Alter ≤ 64 Jahre	Median – Alter > 64 Jahre	P-Wert
Lungenfunktionsparameter				
FVC in %/Soll	62,1 (28,9 - 89,2)	58,8	64,8	0,299
FEV ₁ in %/Soll	30,6 (16,0 - 69,7)	28,5	34,1	0,004**
FEV ₁ /FVC in %/Soll	40,9 (27,2 - 63,9)	38,9	42,1	0,046*
Rtot in %/Soll	240,5 (76,6 - 806,1)	232,8	241,9	0,760
RV in %/Soll	224,8 (95,3 - 383,3)	242,5	209,4	0,004**
TLC in %/Soll	126,4 (82,2 - 171,1)	128,2	124,6	0,015*
RV/TLC in %/Soll	170,0 (115,9 - 243,4)	181,5	161,3	<0,001***
DLCOc/SB in %/Soll	33,2 (12,4 - 74,8)	30,3	37,1	0,344
DLCOc/VA in %/Soll	48,1 (12,2 - 116,3)	46,0	54,1	0,050*

4.5 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Body-Mass-Index

Zur Darstellung der Korrelation von Lungenfunktionsparametern und BMI erfolgte eine Auftrennung in zwei Gruppen, oberhalb und unterhalb des BMI-Medians von 23,9 kg/m². Signifikante Unterschiede bestanden bei RV, TLC, RV/TLC, DLCOc/SB und DLCOc/VA. Es fanden sich bei den signifikanten Ergebnissen bessere Werte in der Gruppe mit dem höheren BMI als in der Gruppe mit dem niedrigeren BMI. Die Lungenfunktionsparameter in Abhängigkeit vom BMI sind in der Tabelle 11 abzulesen.

Tabelle 11: BMI-Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter

	Median (Wertebereich)	Median BMI ≤ 23,9 kg/m²	Median BMI > 23,9 kg/m²	P-Wert
Lungenfunktionsparameter				
FVC in %/Soll	62,1 (28,9 - 89,2)	59,2	65,2	0,509
FEV ₁ in %/Soll	30,6 (16,0 - 69,7)	28,8	34,0	0,105
FEV ₁ /FVC in %/Soll	40,9 (27,2 - 63,9)	39,5	42,0	0,070
Rtot in %/Soll	240,5 (76,6 - 806,1)	232,6	241,8	0,957
RV in %/Soll	224,8 (95,3 - 383,3)	246,8	205,0	<0,001***
TLC in %/Soll	126,4 (82,2 - 171,1)	130,7	116,6	<0,001***
RV/TLC in %/Soll	170,0 (115,9 - 243,4)	177,2	160,0	0,011*
DLCOc/SB in %/Soll	33,2 (12,4 - 74,8)	27,1	38,9	<0,001***
DLCOc/VA in %/Soll	48,1 (12,2 - 116,3)	37,0	59,0	<0,001***

4.6 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Geschlecht

Unterschiede hinsichtlich der Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Geschlecht wurden durch den Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Die Parameter FEV₁, FEV₁/FVC, RV und RV/TLC zeigten signifikante Differenzen. Höhere Werte zeigten sich beim FEV₁ und FEV₁/FVC bei den Frauen. Hingegen wiesen Männer günstigere Werte beim RV und RV/TLC auf. Die geschlechtsabhängigen Werte der einzelnen Lungenfunktionsparameter werden in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: Geschlechtsabhängigkeit der Lungenfunktionsparameter

	Median (Wertebereich)	Median weiblich	Median männlich	P-Wert
Lungenfunktionsparameter				
FVC in %/Soll	62,1 (28,9 - 89,2)	63,9	61,9	0,597
FEV ₁ in %/Soll	30,6 (16,0 - 69,7)	30,8	30,2	0,017*
FEV ₁ /FVC in %/Soll	40,9 (27,2 - 63,9)	42,0	39,4	0,049*
R _{tot} in %/Soll	240,5 (76,6 - 806,1)	275,8	232,7	0,803
RV in %/Soll	224,8 (95,3 - 383,3)	237,6	219,7	0,002**
TLC in %/Soll	126,4 (82,2 - 171,1)	135,4	120,8	0,210
RV/TLC in %/Soll	170,0 (115,9 - 243,4)	170,8	169,3	<0,001***
DLCOc/SB in %/Soll	33,2 (12,4 - 74,8)	28,0	33,7	0,488
DLCOc/VA in %/Soll	48,1 (12,2 - 116,3)	38,9	49,5	0,689

4.7 Korrelation des Grades der Parenchymdestruktion und der Lungenfunktion bei geschlechtsgetrennter Betrachtung

Eine geschlechtsspezifische Analyse zeigte deutliche Unterschiede der Korrelation des Grades der Parenchymdestruktion und der Lungenfunktion zwischen den Geschlechtern. Bei den Frauen korrelierten andere Lungenfunktionsparameter mit der Parenchymdestruktion als bei den Männern. Im Folgenden sind die Analysen geschlechtsgetrennt dargestellt.

Tabelle 13: Korrelation Gesamtdestruktion weiblich

Lungenfunktionsparameter weiblich	Korrelation Spearman-Rho	P-Wert
FVC	0,055	0,762
FEV ₁	-0,256	0,150
FEV ₁ /FVC	-0,549	0,001***
Rtot	0,100	0,580
RV	0,259	0,146
TLC	0,232	0,193
RV/TLC	0,081	0,654
DLCOc/SB	-0,731	< 0,001***
DLCOc/VA	-0,653	0,001***

Tabelle 14: Korrelation Gesamtdestruktion männlich

Lungenfunktionsparameter männlich	Korrelation Spearman-Rho	P-Wert
FVC	-0,163	0,152
FEV ₁	-0,344	0,002**
FEV ₁ /FVC	-0,361	0,001***
Rtot	0,149	0,191
RV	0,377	0,001***
TLC	0,367	0,001***
RV/TLC	0,292	0,009**

Lungenfunktionsparameter	Korrelation	P-Wert
männlich	Spearman-Rho	
DLCOc/SB	-0,363	0,003**
DLCOc/VA	-0,337	0,004**

Bei den Frauen zeigten FEV₁/FVC, DLCOc/SB und DLCOc/VA den stärksten Zusammenhang zum Gesamt-LAV der Lunge. Es korrelierten allerdings nur drei Lungenfunktionsparameter signifikant mit dem Destruktionsgrad, wohingegen bei den Männern sieben Parameter eine signifikante Korrelation aufwiesen.

Bei den männlichen Patienten fanden sich allerdings schwächere Korrelationskoeffizienten. Die stärkste Korrelation bei den Männern zeigte sich hierbei zwischen dem Zerstörungsgrad und den Parametern RV, TLC und DLCOc/SB.

Zur besseren Veranschaulichung sind im Folgenden Boxplots dargestellt, welche die Unterschiede aufzeigen. Mit diesen soll illustriert werden, inwiefern sich eine emphysematische Destruktion von mehr als 20 % bei geschlechtsgetrennter Betrachtung auf ausgewählte Lungenfunktionsparameter auswirkt. Eine emphysematische Destruktion von mehr als 20 % wurde orientierend an der aktuellen Literatur als höhergradiges LAV betrachtet (112).

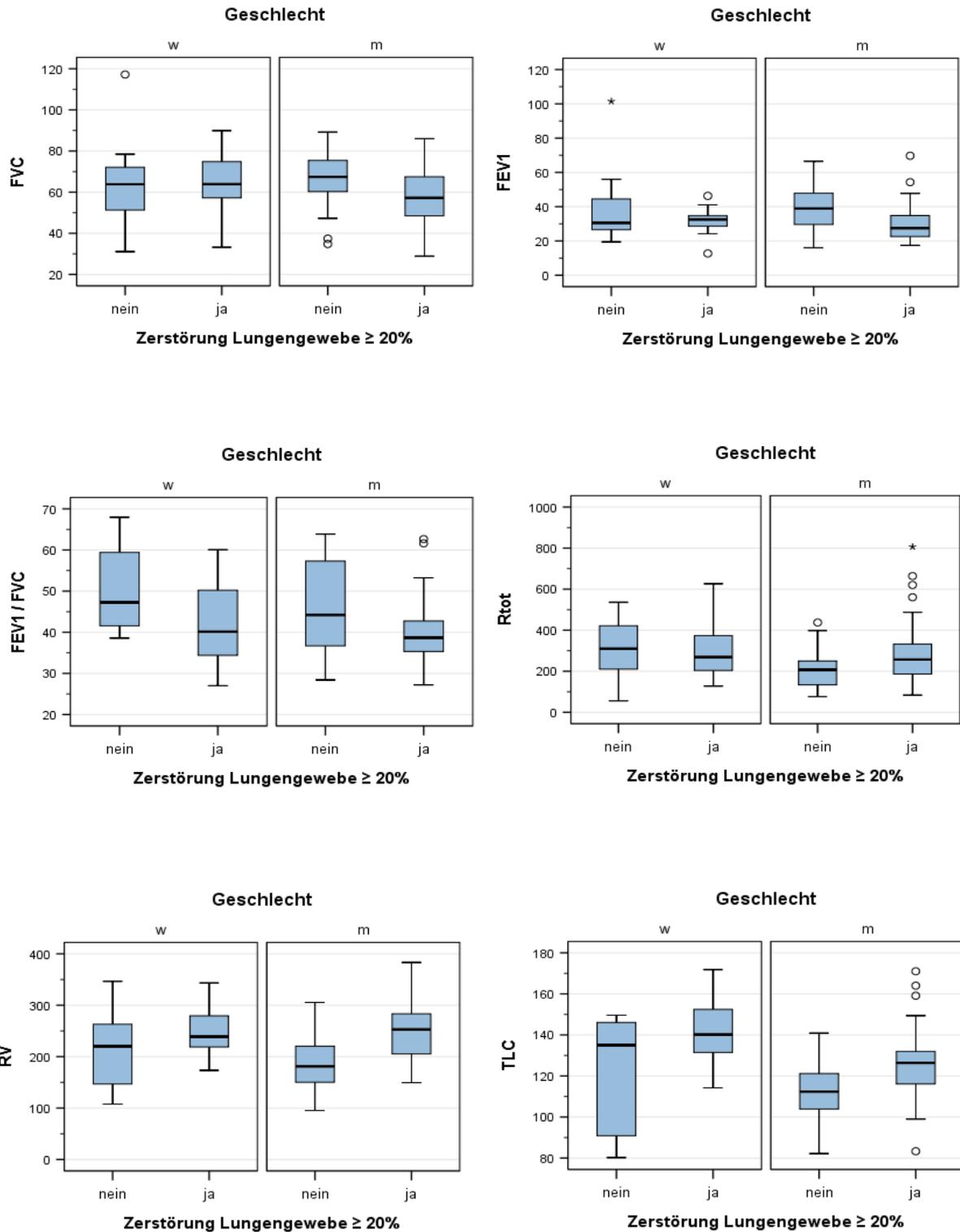


Abbildung 18: Boxplots zur Auswirkung des LAV auf ausgewählte Lungenfunktionsparameter in %/Soll

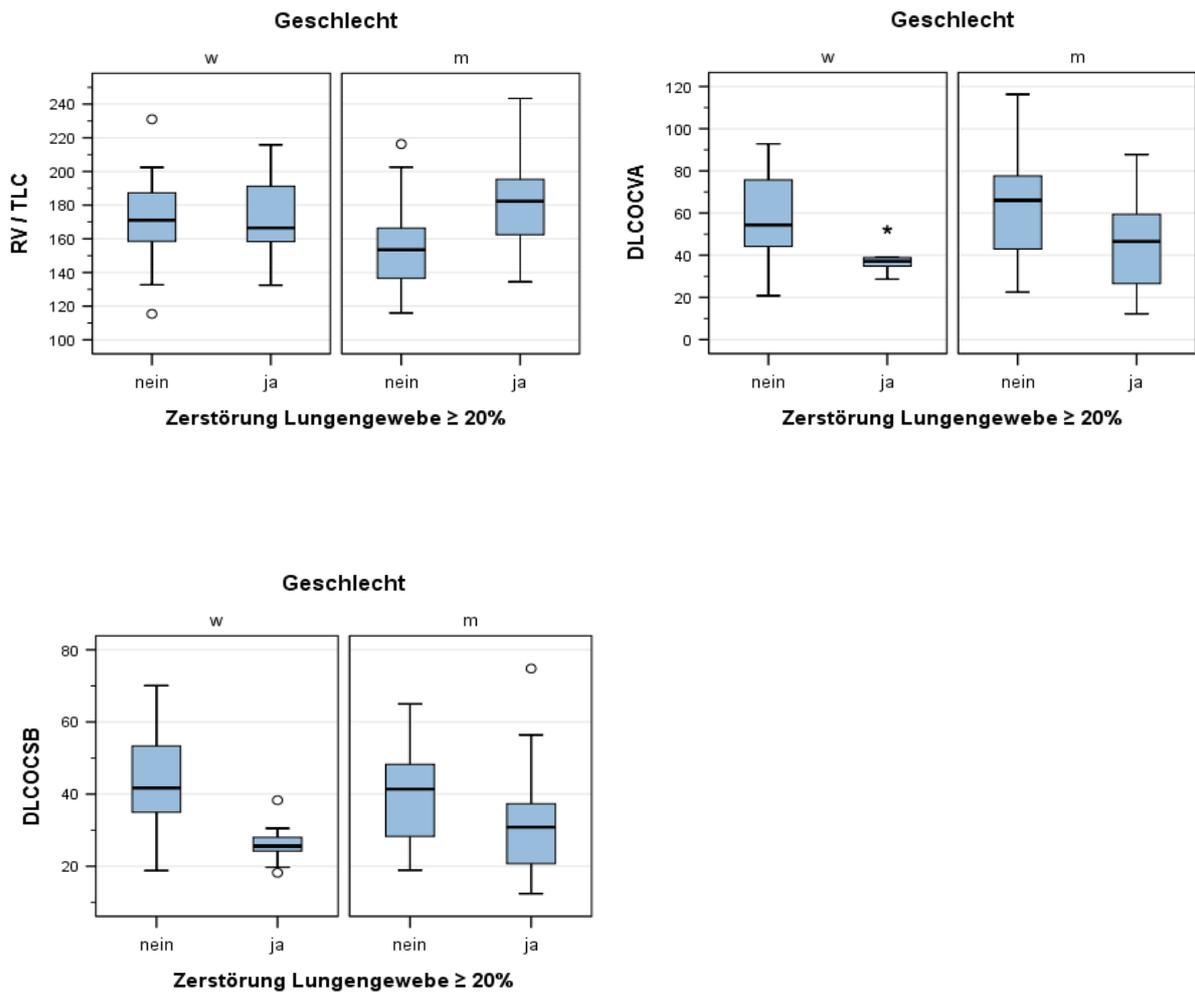


Abbildung 19: Boxplots zur Auswirkung des LAV auf ausgewählte Lungenfunktionsparameter in %/Soll

4.8 Anwendbarkeit der Parameter Residualvolumen und FEV₁ als Indikatoren für eine höhergradige emphysematische Destruktion des Lungengewebes

Die „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem“ sieht therapeutisch-, endoskopische Therapieoptionen des Lungenemphysems als „interventionelle Behandlungsoptionen des schweren Lungenemphysems“ erst ab einem RV > 175 % und einem FEV₁ < 45 % als indiziert an (4). Anhand der Parameter Residualvolumen und FEV₁ konnte in dieser Studiengruppe allerdings nur teilweise aufgezeigt werden, dass dann ein höhergradiges LAV vorliegt. Das Vorhandensein von einem LAV ≥ 20 % wurde als Destruktionsniveau für ein höhergradiges Lungenemphysem gewertet (112). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen RV ($r = 0,377$, $P = 0,001$) und FEV₁ ($r = -0,344$, $P = 0,002$) mit dem LAV bei Männern, hingegen ergaben sich in der weiblichen Kohorte für RV und FEV₁ keine signifikanten Korrelationen (RV: $P = 0,146$, FEV₁: $P = 0,150$). Unter Zugrundelegung der Kriterien RV ≥ 175 % und FEV₁ ≤ 45 % auf die Gesamtkohorte führte dies zu einer Sensitivität von 91,2 % und einer Spezifität von 47,7 % für den Nachweis eines höhergradigen Emphysems mit einem Gesamtdestruktionsanteil von mindestens 20 % (1, 2).

4.8.1 Prognosemodelle für eine verbesserte geschlechtsspezifische Detektion eines höhergradigen Lungenemphysems durch Lungenfunktionsmessung

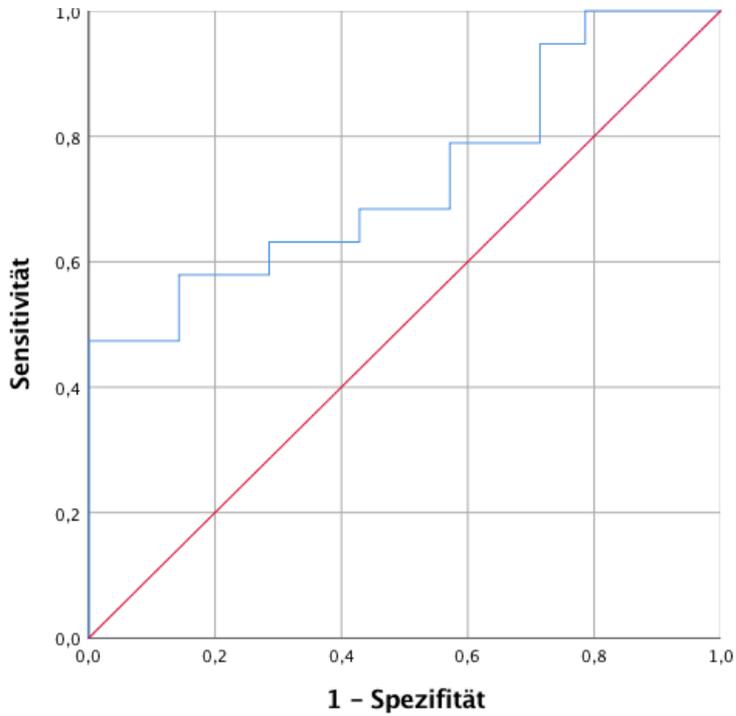
Um den in Kapitel 4.7 aufgezeigten Geschlechtsaspekt tiefergehender zu beleuchten und ein besseres lungenfunktionelles Prognosemodell für ein höhergradiges LAV zu finden, waren weitergehende Analysen und Berechnungen notwendig. Hierzu wurden für die signifikanten Werte der geschlechtsbezogenen Korrelationsanalyse (Tabelle 13 und 14) ROC-Analysen vorgenommen. Auf diese Weise konnte gezeigt werden, dass sich für einzelne Parameter Cut-off-Werte finden, die verbesserte Sensitivitäten, Spezifitäten und positiv und negativ prädiktive Werte zulassen (1, 2).

Im Nachfolgenden sind die ROC-Kurven für die neu berechneten Cut-off-Werte der in der Korrelationsanalyse signifikanten Parameter abgebildet. Die Berechnungstabellen der Cut-off-Werte über den Youden-Index sind als Anlage beigefügt. Der Youden-Index findet im Rahmen einer ROC-Analyse Anwendung und ermöglicht die Bestimmung des idealen

Grenzwerts. Dieser kann zwischen 0 und 1 liegen. Je näher dieser Wert bei der Zahl 1 liegt, umso besser ist es möglich, den idealen Cut-off-Wert zu bestimmen (113).

4.8.2 ROC-Kurven zum Finden verbesserter Prognosemodelle eines LAV > 20 %

ROC-Kurve – weiblich für FEV₁/FVC:

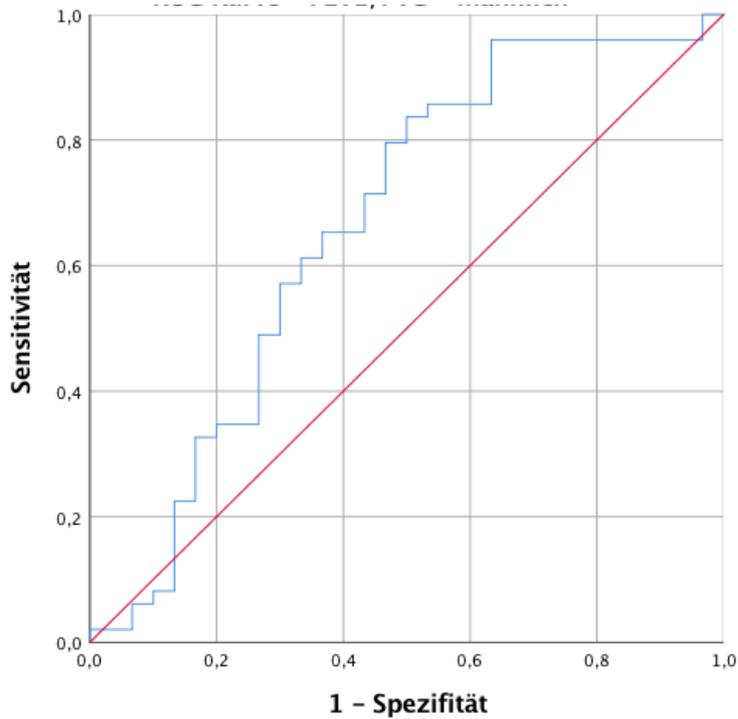


P-Wert:
0,024

berechneter Cut-off für
FEV₁/FVC:
38,4 %/Soll

Abbildung 20: ROC Kurve – FEV₁/FVC – weiblich

ROC-Kurve – männlich für FEV₁/FVC :

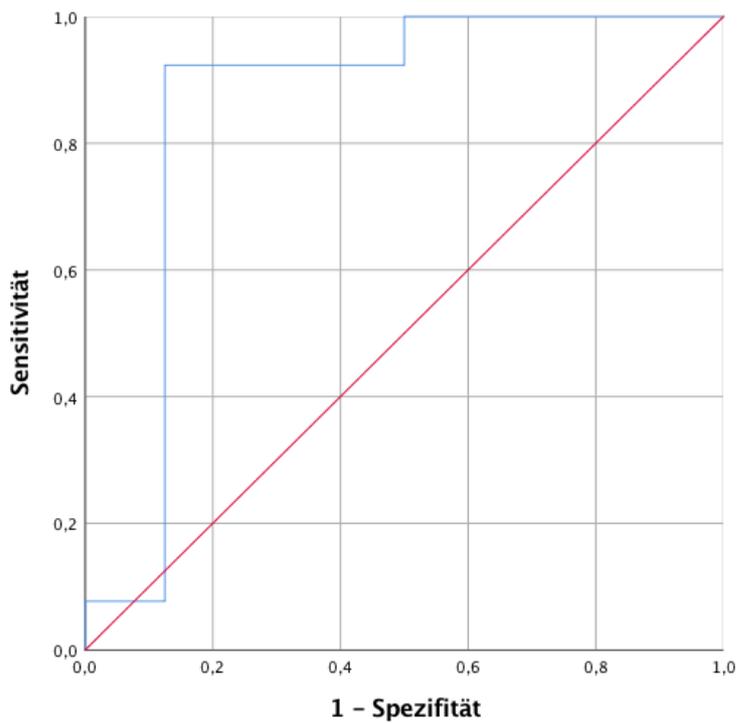


P-Wert:
0,015

berechneter Cut-off für
FEV₁/FVC:
44,8 %/Soll

Abbildung 21: ROC Kurve – FEV₁/FVC – männlich

ROC-Kurve – weiblich für DLCOc/SB:

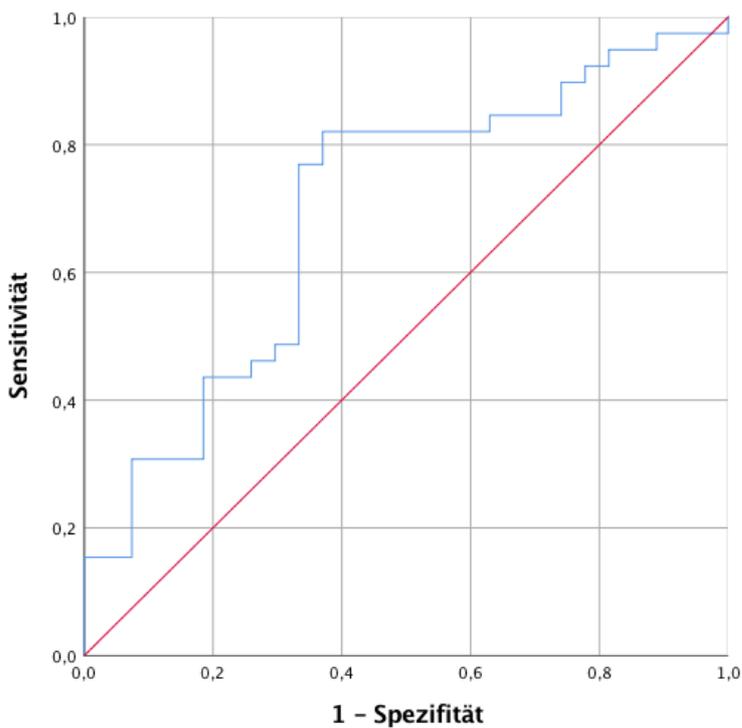


P-Wert:
0,007

berechneter Cut-off
DLCOc/SB:
32,1 %/Soll

Abbildung 22: ROC Kurve – DLCOc/SB – weiblich

ROC-Kurve – männlich für DLCOc/SB:

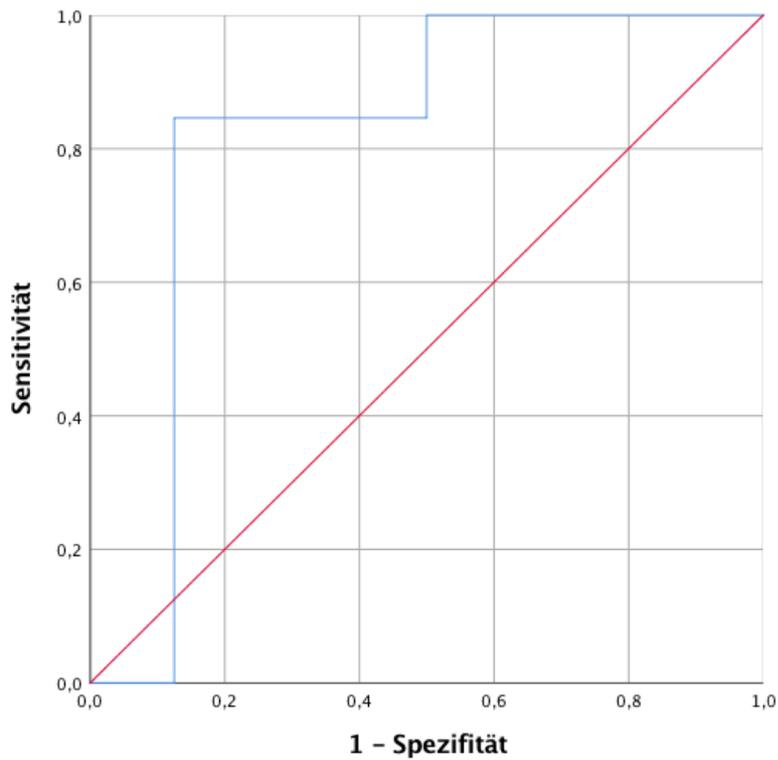


P-Wert:
0,008

berechneter Cut-off
DLCOc/SB:
39,9 %/Soll

Abbildung 23: ROC Kurve – DLCOc/SB – männlich

ROC-Kurve – weiblich für DLCOc/VA:

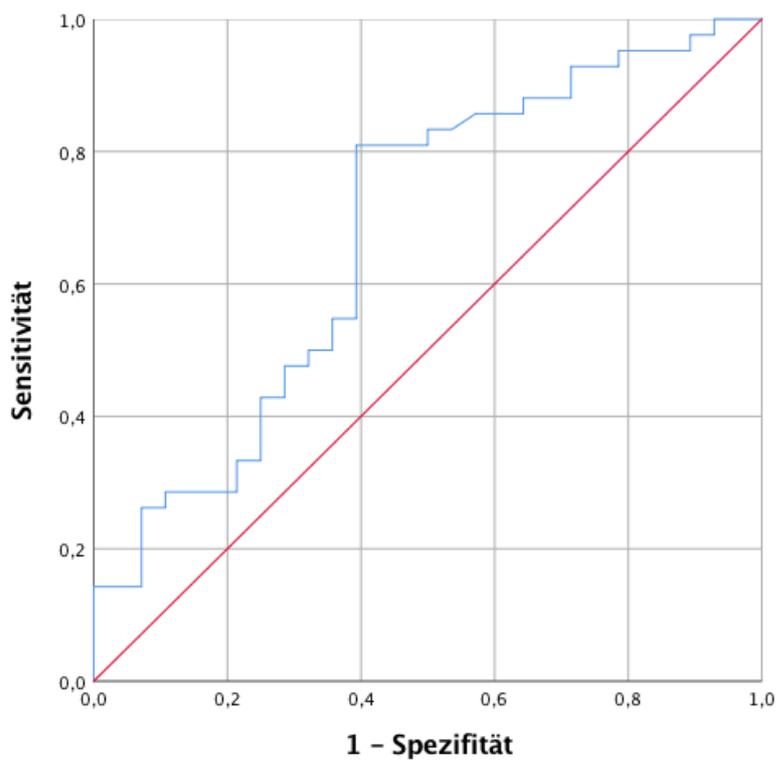


P-Wert:
0,017

berechneter Cut-off
DLCOc/VA:
39,2 %/Soll

Abbildung 24: ROC Kurve – DLCOc/VA – weiblich

ROC-Kurve – männlich für DLCOc/VA:

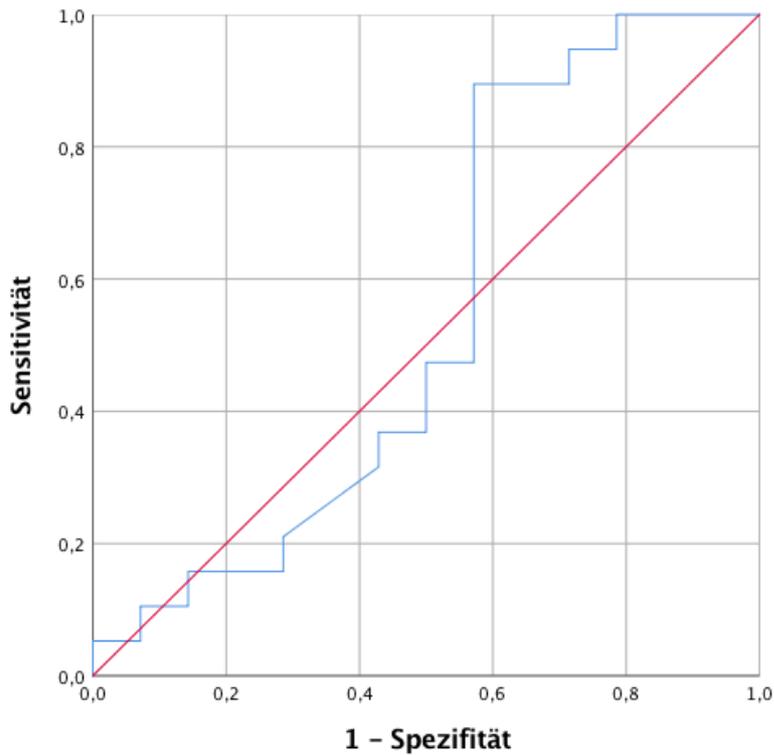


P-Wert:
0,012

berechneter Cut-off
DLCOc/VA:
63,2 %/Soll

Abbildung 25: ROC Kurve – DLCOc/VA – männlich

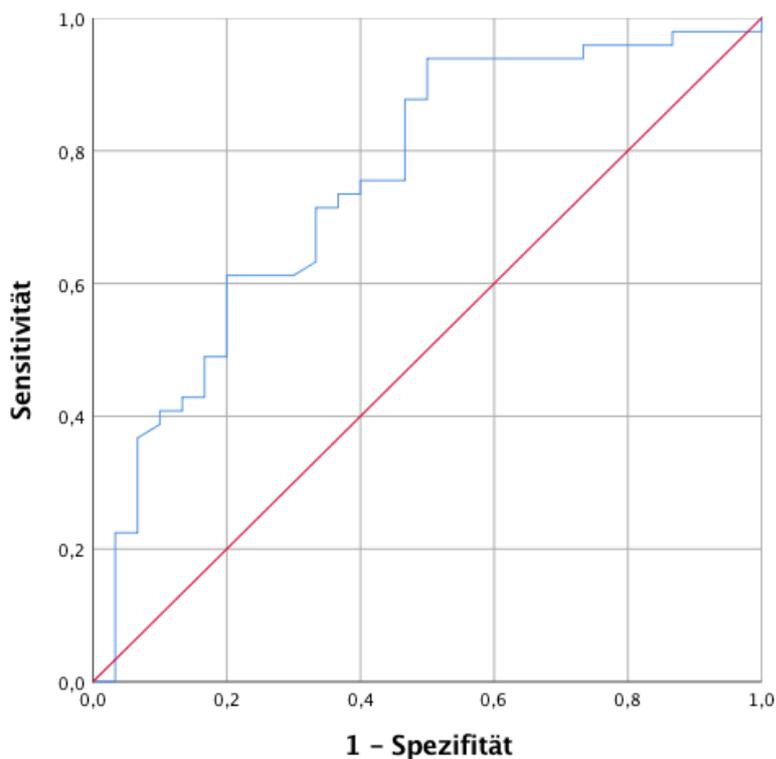
ROC-Kurve – weiblich für FEV₁:



P-Wert:
0,689
keine Berechnung eines
Cut-offs, da keine
signifikante Korrelation
besteht

Abbildung 26: ROC Kurve – FEV₁ – weiblich

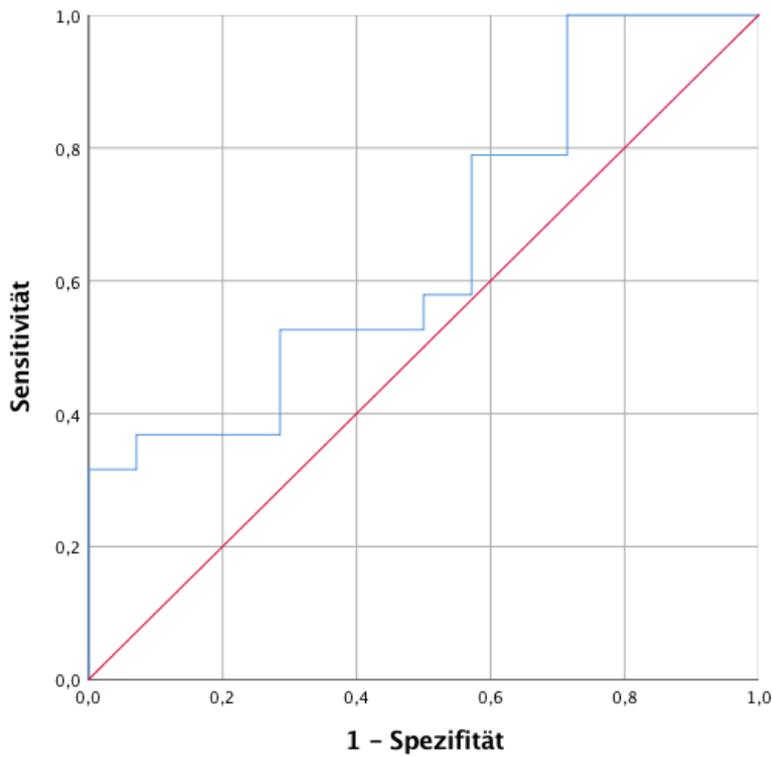
ROC-Kurve – männlich für FEV₁:



P-Wert:
0,000
berechneter Cut-off
FEV₁: 63,2 %/Soll

Abbildung 27: ROC Kurve – FEV₁ – männlich

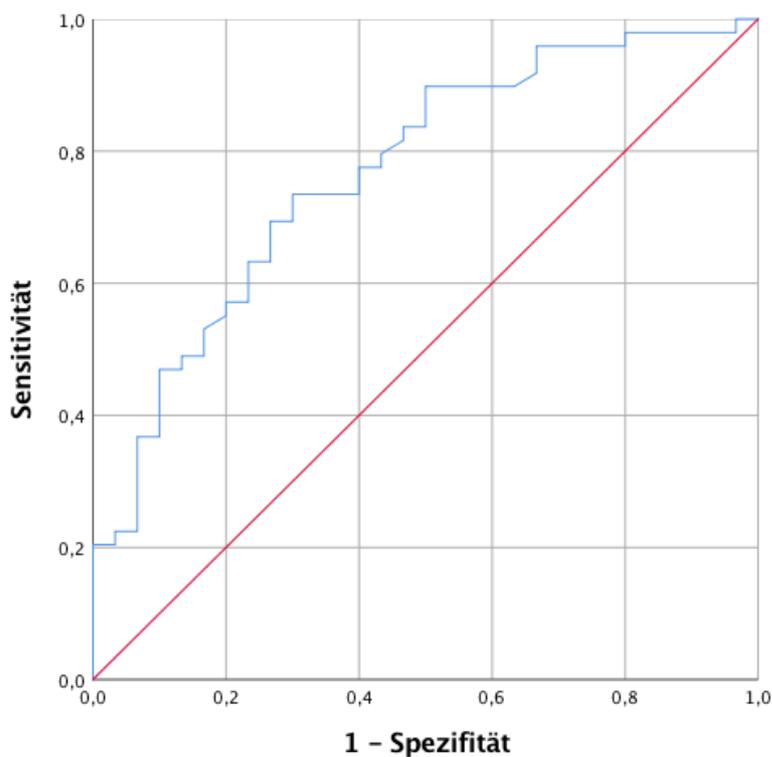
ROC-Kurve – weiblich für TLC:



P-Wert:
0,135
keine Berechnung
eines Cut-offs, da
keine signifikante
Korrelation besteht

Abbildung 28: ROC Kurve – TLC – weiblich

ROC-Kurve – männlich für TLC:

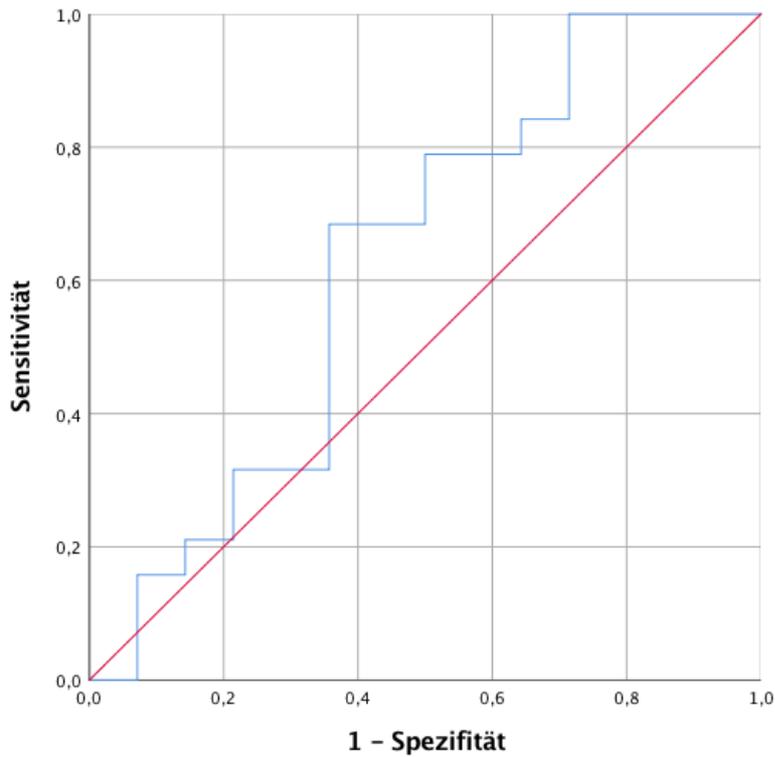


P-Wert:
0,000

berechneter Cut-off
TLC: 117,4 %/Soll

Abbildung 29: ROC Kurve – TLC – männlich

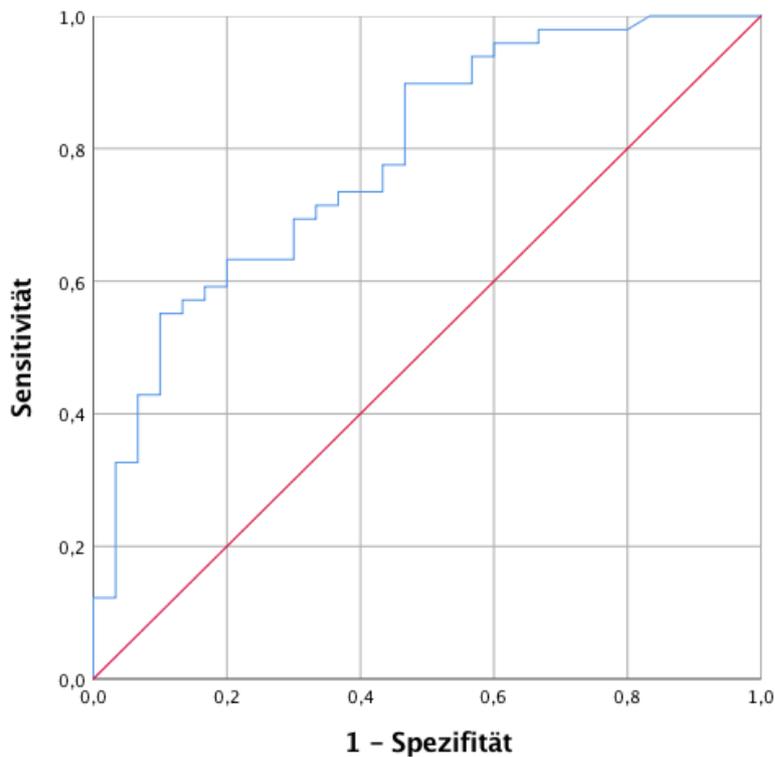
ROC-Kurve – weiblich für RV:



P-Wert:
0,216
keine Berechnung
eines Cut-offs, da
keine signifikante
Korrelation besteht

Abbildung 30: ROC Kurve - RV - weiblich

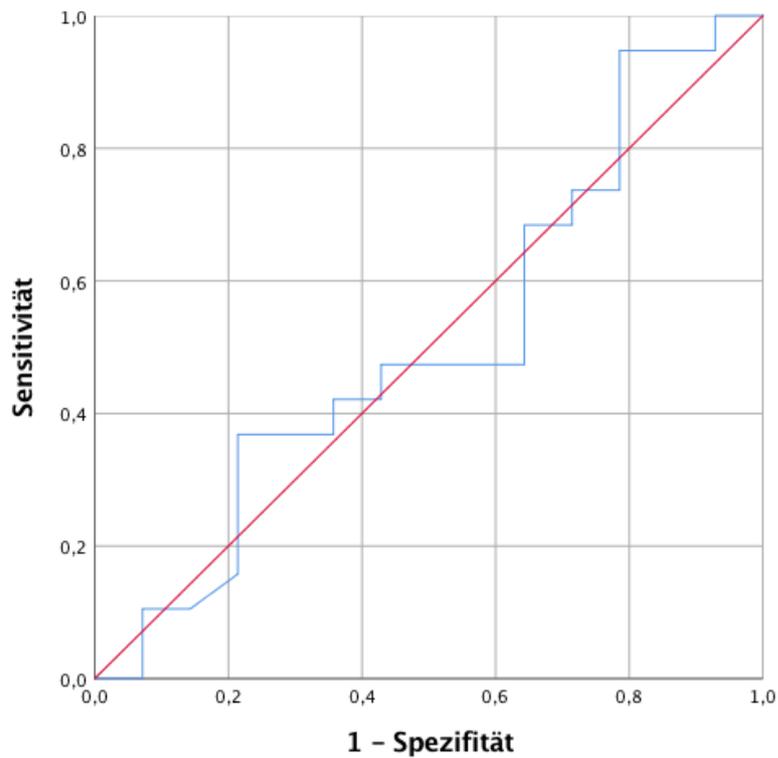
ROC-Kurve – männlich für RV:



P-Wert:
0,000
berechneter Cut-off
RV: 247,6 %/Soll

Abbildung 31: ROC Kurve – RV – männlich

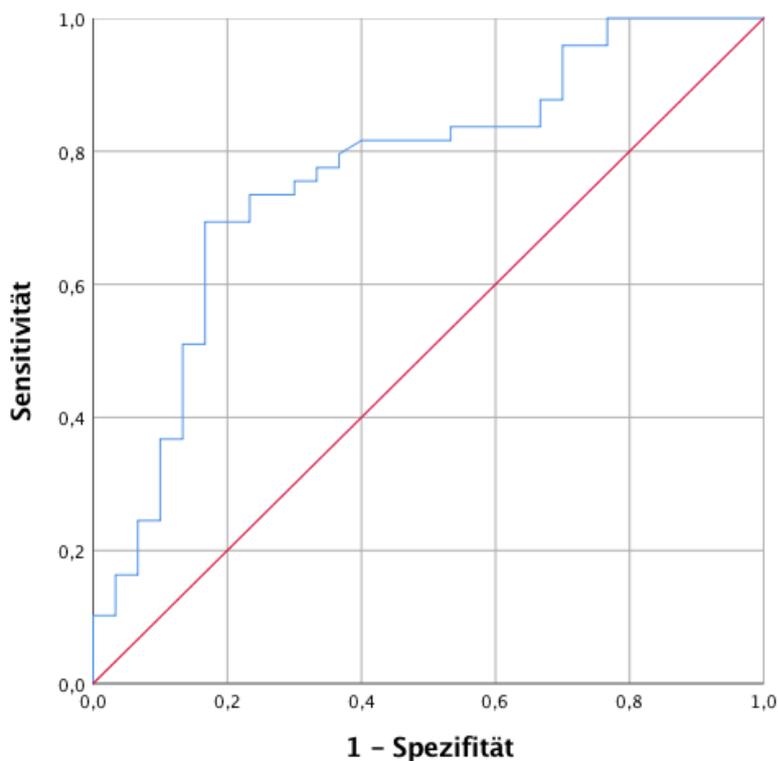
ROC-Kurve – weiblich für RV/TLC:



P-Wert:
0,927
keine Berechnung eines
Cut-off, da keine
signifikante Korrelation
besteht

Abbildung 32: ROC Kurve – RV/TLC – weiblich

ROC-Kurve – männlich für RV/TLC:



P-Wert:
0,000

berechneter Cut-off
RV/TLC: 170,5 %/Soll

Abbildung 33: ROC Kurve – RV/TLC – männlich

4.8.3 Anwendung neuer Diagnostikalgorithmen in Bezug auf Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW

Um die Anwendbarkeit des oben aufgezeigten verbesserten Prognosemodells für die einzelnen Lungenparameter und Grenzwerte zu überprüfen, wurden Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW für den neuen Algorithmus berechnet. Die Tabellen 15 und 16 zeigen die Ergebnisse für das beste Prognosemodell im Vergleich zur aktuellen Norm, entsprechend der COPD-Leitlinie (4).

Die Anwendung neuer Grenzwerte und die Nutzung anderer Parameter als RV und FEV₁ bewirkten bei den Frauen eine deutliche Verbesserung von Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW. Die Anwendung des Prognosemodells bei männlichen Patienten führte lediglich zu einer geringfügigen Verbesserung der Spezifität. Somit kann eine DLCOc/SB von 32,1 %/Soll bei Frauen als hoch prädiktiver Cut-off-Wert für ein höhergradiges Lungenemphysem angesehen werden (1, 2).

Tabelle 15: Vergleich der aktuellen Norm mit individualisierten Parametern und Cut-off-Werten – weiblich

weiblich		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
	Leitlinie RV > 175 % / FEV ₁ < 45 %	89,5 %	35,7 %	65,4 %	71,4 %
	DLCOc/SB mit geschlechtsspezifischem Grenzwert von 32,1 %/SOLL	92,3 %	87,5 %	92,3 %	87,5 %

PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert

Tabelle 16: Vergleich der aktuellen Norm mit individualisierten Parametern und Cut-off-Werten – männlich

männlich		Sensitivität	Spezifität	PPW	NPW
	Leitlinie RV > 175 % / FEV ₁ < 45 %	91,8 %	53,3 %	76,3 %	80,0 %
	DLCOc/SB mit geschlechtsspezifischem Grenzwert 39,9 %/SOLL	82,1 %	63,0 %	76,2 %	70,8 %

PPW: positiv prädiktiver Wert, NPW: negativ prädiktiver Wert

5. Diskussion

In dieser Arbeit wurde untersucht, inwiefern sich Zusammenhänge zwischen der Ausprägung der emphysematischen Destruktion des Lungengewebes und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion finden lassen. Das Ziel dieser Arbeit war es, die emphysematische Destruktion besser zu verstehen, Verteilungsmuster zu beleuchten, Besonderheiten in Hinblick auf Parameter wie Alter und Geschlecht herauszuarbeiten und ferner zu untersuchen, inwiefern sich verbesserte Parameter und Cut-off-Werte für ein höhergradiges Lungenemphysem erkennen lassen. Im Ergebnis zeigte sich, dass Zusammenhänge und Besonderheiten zwischen Lungenfunktionsparametern und der Thorax-CT-Morphologie bestanden. Faktoren wie Geschlecht, BMI und Alter nehmen hierbei einen hohen Einfluss. Ferner deuten die Ergebnisse im Rahmen der Diagnostik eines Lungenemphysems auf geschlechtsspezifische Aspekte hin, welche in zukünftigen Diagnostik- und Therapiealgorithmen berücksichtigt werden sollten, um eine Über- oder Unterdiagnostik mit der Folge von falsch positiven bzw. falsch negativen Ergebnissen zu verhindern. Darüber hinaus wurde in dieser Studie die Wichtigkeit einer geschlechtsgetrennten Betrachtung einzelner Lungenfunktionsparameter herausgearbeitet. Eine derartige Analyse ist nach Recherchen die erste Studie, in der herausgestellt werden konnte, welche Parameter der Lungenfunktionsanalyse beim Mann und welche bei der Frau ein höhergradiges Lungenemphysem ideal detektierten.

5.1 Charakterisierung der Patienten

Die Zahl der untersuchten Patienten in dieser Arbeit betrug 112. Der Anteil der weiblichen Patienten lag bei 29,5 %. Ein größerer Anteil an COPD erkrankten Männern fand sich auch in den Ergebnissen der BOLD-Studie. In der BOLD-Studie aus dem Jahr 2007 konnte gezeigt werden, dass international das Verhältnis von Männern zu Frauen bei 54,4 % zu 45,6 % lag. In Deutschland wurde ein Verhältnis von 57,1 % zu 42,9 % ermittelt (3). Beide Studien deuten darauf hin, dass Männer häufiger von einer COPD betroffen sind. In der hier untersuchten Studiengruppe zeigte sich, dass Frauen mit einem Anteil von weniger als einem Drittel unterrepräsentiert sind. Diesbezüglich besteht ein gewisses Bias, bedingt durch die im Vergleich kleinere Studiengruppe und die eigenschränkte Zuweisungsstruktur der Abteilung für Ambulante Pneumologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin. Der Abteilung wurden durch niedergelassene Ärzte

Patientinnen und Patienten mit speziellen Fragestellungen, oftmals auch nach Ausschöpfung der ambulanten Therapiemöglichkeiten zugewiesen. Somit entsprach die hier untersuchte Kohorte nicht der einer zufällig ausgewählten Stichprobe. In unseren Ergebnissen zeigten sich bessere Werte für FEV₁ und FEV₁/FVC bei den Frauen. Somit könnten diese Resultate der lungenfunktionell besseren Werte bei den Frauen eine weitere Erklärung für den geringeren Frauenanteil in der hier untersuchten Gruppe sein. Hingegen zeigte eine Studie von Langhammer et al., dass Frauen unabhängig von der Lungenfunktion über eine signifikant verringerte Gesundheit im Rahmen einer Erhebung des subjektiv empfunden Gesundheitszustandes bei Rauchern (Self-Rated Health-SRH) berichteten (114). Somit lässt sich festhalten, dass die Datenlage hier heterogen ist und sich der geringere Frauenanteil somit nur teilweise erklären lässt.

5.1.1 Schweregrade der COPD nach GOLD

Von den untersuchten Patienten befanden sich 9,8 % in den GOLD-Stadien 1 und 2. 90,2 % der Patienten wiesen das GOLD-Stadium 3 oder 4 auf. Dies deutet darauf hin, dass die hier analysierte Kohorte eine deutlich höhergradige Ausprägung der COPD aufwies als die Kohorten anderer Studien. In der Längsschnittstudie DACCORD, mit 6208 COPD-Patienten aus Fach- und Hausarztpraxen, befanden sich 66,2 % im GOLD-Stadium 1 oder 2, hingegen nur 33,8 % im Stadium 3 oder 4 (115). Ursächlich für den hohen Anteil an Patienten mit einer höhergradigen COPD (GOLD-Stadium 3 und 4) war womöglich, dass alle eingeschlossenen Patienten eine Hochschulambulanz aufgesucht haben, welche vor allem schwerer erkrankte Patienten betreut und zudem verstärkt Zuweisungen für weiterführende Therapiemaßnahmen wie Lungenvolumenreduktion oder Lungentransplantation beurteilt und koordiniert. Diese Selektion der Kohorte kann den hohen Anteil an Patienten im COPD-Stadium 3 und 4 zumindest teilweise erklären. Des Weiteren wurden COPD-Patienten mit einem Lungenemphysem vorausgewählt; es handelte sich demnach nicht um eine zufällige Querschnitts-Stichprobe von COPD-Patienten.

5.2 Phänotypen in der CT und deren Auswirkung auf die Lungenfunktion

In der hier untersuchten Kohorte trat das panlobuläre Lungenemphysem mit einem Anteil von 50,0 % am häufigsten auf. Mit 40 % war das zentrilobuläre Emphysem der zweithäufigste Phänotyp. Auf die Mischform und das paraseptale Lungenemphysem entfiel jeweils nur ein kleiner Anteil. Smith et al. zeigten 2014, dass auch in ihrer Studie das panlobuläre und zentrilobuläre Emphysem die häufigsten Emphysemtypen waren; somit decken sich diese Ergebnisse mit den vorliegenden. Es wurde analysiert, inwiefern sich zwischen dem panlobulären und zentrilobulären Lungenemphysem für die einzelnen Lungenfunktionsparameter Unterschiede finden. Bei den Parametern FVC, RV/TLC, Residualvolumen und DLCOc/SB ergaben sich für das zentrilobuläre Emphysem signifikant bessere Werte. Somit lässt sich schlussfolgern, dass Patienten mit einem panlobulären Emphysem lungenfunktionell stärker eingeschränkt sind als jene mit einem zentrilobulären Phänotyp. Dies zeigte sich auch in einer anderen Studie. So konnte die „MESA COPD Study“ ebenfalls schlechtere Lungenfunktionswerte für das panlobuläre Emphysem nachweisen (116).

5.2.1 Destruktion im Kern- und Randbereich der Lunge

Um die vorgenannte Verteilung der emphysematischen Phänotypen genauer zu beleuchten, wurde darüber hinaus untersucht, inwiefern sich eine Destruktion auf den Kern- und Randbereich der Lunge verteilt und sich dies mit weiteren Studien deckt. Eine 2009 im „European Respiratory Journal“ veröffentlichte CT-Studie mit 129 Patienten zeigte, dass der Kernbereich der Lunge deutlich stärker emphysematisch destruiert war als der randständige Pleurabereich (117). Auch konnten de Torres et al. 2011 darlegen, dass der Kernbereich der Lunge beim Lungenemphysem stärker emphysematisch verändert war (118). Beide Studien decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, da auch bei diesen Patienten der Kernbereich signifikant stärker destruiert war ($P < 0,001$). Zudem waren die Studien von Mair et al. und de Torres et al. mit 129 bzw. 115 Patienten und der Verwendung eines nativen CT-Scans gut mit der vorliegenden Studie vergleichbar, so dass sich hier eine Übereinstimmung mit den eigenen Ergebnissen zeigt.

5.2.2 Seitendifferenz der emphysematischen Destruktion der Lunge

Im Weiteren wurde untersucht, inwiefern sich neben dem vorgenannten Aspekt des ausgeprägten Destruktionsunterschiedes zwischen Lungenkern und -rand phänotypische Unterschiede des emphysematischen Parenchymverlustes zwischen den Lungenflügeln finden lassen. Zwischen dem linken und rechten Lungenflügel fand sich kein Destruktionsunterschied ($P = 0,874$). Zwei vergleichbare Studien konnten diesbezüglich ebenfalls keine konsistenten Ergebnisse aufzeigen. Wang et al. zeigten eine LAV-Dominanz der linken Lunge, hingegen sahen Yamashiro et al. eine stärkere Destruktion des rechten Lungenflügels (119, 120). In Hinblick auf die Vergleichbarkeit der beiden genannten Studien muss einschränkend erwähnt werden, dass die Studienpopulation sowohl in der Arbeit von Wang et al. als auch in der von Yamashiro et al. mit 76 bzw. 32 Patienten deutlich kleiner war und die Vergleichbarkeit somit eingeschränkt ist.

5.2.3 Destruktionsunterschiede der fünf Lungenlappen mit Betrachtung geschlechts- und altersspezifischer Besonderheiten

Ferner wurde betrachtet, inwiefern sich Unterschiede der emphysematischen Destruktion auch zwischen den einzelnen Lungenlappen finden lassen. Zwischen den fünf Lungenlappen waren keine signifikanten Differenzen in der Destruktion zu verzeichnen. Im Median fand sich die höchste Destruktion mit einem Anteil von 24,8 % für den rechten Oberlappen. Dies spiegelt sich auch in einer Studie von Yamashiro et al. aus dem Jahr 2017 wider. In dieser zeigte sich, dass der rechte Oberlappen am stärksten geschädigt war (120). Wang et al. konnten 2015 ähnliche Ergebnisse zeigen – auch hier war der rechte Lungenoberlappen am stärksten destruiert (119). Somit decken sich die Resultate mit jenen weiterer Studien und deuten auf eine gute externe Reliabilität hin.

5.3 Korrelation zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion

Bis auf FVC und R_{tot} korrelierten alle erhobenen Lungenfunktionsparameter signifikant mit der Gesamtdestruktion. Die stärksten Korrelationen fanden sich bei $DLCO_c/SB$ ($r=0,443$) und FEV_1/FVC ($r=0,441$). Dieses Ergebnis deckt sich mit vergleichbaren Studien. So konnten Paoletti et al. ebenfalls Korrelationen nachweisen. Auch hier zeigte

sich der stärkste Korrelationskoeffizient für die Diffusionswerte und FEV₁/FVC. Wie in der vorliegenden Arbeit fand sich der kleinste Korrelationskoeffizient ebenfalls für FVC (121).

5.4 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Alter

Bei FEV₁, FEV₁/FVC, RV, TLC, RV/TLC und DLCOc/VA zeigten sich in der Gruppe der älteren Patienten lungenfunktionell bessere Werte. Dies steht im Kontrast zu Ergebnissen anderer Analysen, die den Verlauf unterschiedlicher Lungenfunktionsparameter bei nicht an einem Emphysem erkrankten Personen betrachteten. So konnten Janssens et al. zeigen, dass die Lungenfunktion bei älteren Patienten signifikant schlechter wird und die Muskelkraft der Atemmuskulatur sinkt (122). Ferner ist bekannt, dass die Elastizität des pulmonalen Gewebes einem Rückgang unterliegt. Auch das Residualvolumen nimmt beim gesunden Probanden mit zunehmendem Alter deutlich zu. Knudson et al. sahen eine Zunahme von bis zu 50 % bis zum 70. Lebensjahr (123). Ein anderes Ergebnis zeigt sich in der hier untersuchten Kohorte, welche an COPD erkrankte Patienten betrachtet. Hier wiesen alle Lungenfunktionswerte in der Gruppe der ≥ 64 -jährigen Patienten bessere Werte auf. Diese Patienten können demnach als lungenfunktionell gesünder betrachtet werden. Somit lässt sich zumindest für die vorliegende Kohorte postulieren, dass ein Lungenemphysem in der jüngeren Gruppe mit schlechteren Lungenfunktionswerten einhergeht und dies zumindest teilweise einen Kontrast zur Entwicklung des Gesunden im Altersverlauf darstellt.

5.5 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Body-Mass-Index

Patienten mit einem höheren BMI hatten in dieser Studie bessere Werte bei den Parametern RV, TLC, RV/TLC, DLCOc/SB und DLCOc/VA. Dies zeigt sich auch in vergleichbaren Studien. So führten Wu et al. und auch Divo et al. für die DLCOc an, dass diese bei COPD-Patienten mit höherem BMI ansteigt und somit auf einen höheren alveolaren Gasaustausch hindeutet (124, 125). Sun et al. führen an, dass bei COPD-Patienten mit niedrigem BMI der Verlust an Lungenfunktion stärker ausgeprägt ist als bei jenen mit normwertigem oder erhöhtem BMI. Die Autoren beschreiben dieses Phänomen, das einen niedrigen BMI als Risikofaktor für einen beschleunigten Rückgang der Lungenfunktion sieht, als „Adipositas-Paradoxon“ und sehen einen erhöhten BMI als Schutzfaktor des COPD-Patienten (126). Darüber hinaus spiegeln die Ergebnisse das

Symptombild einer pulmonalen Kachexie wider, welche durch einen erhöhten Energieumsatz, eine Reduktion der Muskelmasse und ein chronisches Entzündungsgeschehen bedingt ist (127-130). Ferner konnten Agusti et al. darlegen, dass sich eine reduzierte Lungenfunktion bei Patienten mit einer COPD, insbesondere die FEV₁, auf eine Apoptose von Muskelzellen zurückführen lässt und Patienten mit normwertigem BMI eine signifikant bessere FEV₁ im Vergleich zum reduzierten BMI aufweisen (128). Darüber hinaus konnten McDonald et al. aufzeigen, dass nicht nur der BMI selbst, sondern auch der Gewichtsverlust eine entscheidende Rolle spielt und ein erhöhter Gewichtsverlust mit einer reduzierten Lungenfunktion verbunden ist (131). Abschließend sei erwähnt, dass Stratelis et al. zeigen konnten, dass ein Lungenemphysem mit einem reduzierten BMI korreliert, was die vorliegenden Studienergebnisse erneut unterstreicht (132).

5.6 Abhängigkeit der Lungenfunktionsparameter vom Geschlecht

Bei einer nach Geschlecht getrennten Analyse der Lungenfunktionsparameter wiesen Frauen bessere FEV₁- und FEV₁/FVC-Werte auf, Männer hingegen bessere Werte beim RV und RV/TLC. Diese Ergebnisse decken sich mit publizierten Studien. So stellten Gu et al. und de Torres et al. ebenfalls bessere Werte für FEV₁/FVC bei Frauen fest (133, 134). De Torres et al. und Rahmanian et al. fanden signifikant bessere Werte für FEV₁ bei Frauen (135). Lediglich beim Residualvolumen zeigten sich in einer Studie abweichende Ergebnisse: Bei Rahmanian et al. hatten die weiblichen Patienten ein niedrigeres RV im Sinne einer geringeren Überblähung (135). Somit finden sich in der Literatur bei Frauen Hinweise für lungenfunktionell bessere Werte, wobei sie dies in der vorliegenden Arbeit nicht konsistent nachweisen ließ.

5.7 Korrelation zwischen Gesamtdestruktion und Lungenfunktion bei geschlechtsgetrennter Betrachtung

Es konnte dargestellt werden, dass eine Parenchymdestruktion bei männlichen und weiblichen COPD-Patienten mit bestimmten Lungenfunktionsparametern korreliert. Besondere Beachtung sollte hier die DLCOc/SB bei den Frauen erhalten. Diese zeigte eine starke Korrelation ($r=-0,731$; $P < 0,001$), wohingegen bei den Männern der Parameter DLCOc/SB nur halb so stark korrelierte ($r=0,363$; $P = 0,003$) (1, 2). Dies deutet

auf eine geschlechtsspezifische Rolle der Diffusionskapazität hin und wird auch in weiteren Studien konkordant beschrieben. So konnten Martinez et al. zeigen, dass der Diffusionsmessung eine besondere Bedeutung beim Lungenemphysem zukommt. In ihrer Publikation zeigten die Autoren auf, dass Frauen auch nach Angleichung von Emphysemindex (LAV), Alter und FEV₁ eine signifikant schlechtere DLCOc aufwiesen. Ferner erkannten die Autoren, dass der Pathomechanismus der Emphysementstehung bei Frauen ein anderer sein muss. So zeigten diese trotz weniger Packungsjahren und späteren Rauchbeginns einen früheren Krankheitsbeginn und mehr empfundene Luftnot, gemessen durch den UCSD-SOBQ-Fragebogen (136). Ferner gelang es Foreman et al. nachzuweisen, dass eine früh auftretende COPD signifikant häufiger bei Frauen zu finden ist (P = <0,001) (137). Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Der Diffusionskapazität sollte daher eine besondere Bedeutung zugestanden werden, insbesondere bei den Frauen.

5.8 Biologische Plausibilität der Ergebnisse

Diese Arbeit konnte aufzeigen, dass diskrepante Korrelationen zwischen Lungenfunktion und CT-Befund hinsichtlich des Emphysemgrades zumindest teilweise einen geschlechtsspezifischen Hintergrund haben. Bei männlichen Patienten wurde eine signifikante Korrelation zwischen RV (r = 0,377, P = 0,001) und FEV₁ (r = -0,344, P = 0,002) mit dem LAV nachgewiesen, bei den Frauen jedoch nicht (RV: P = 0,146, FEV₁: P = 0,150). Vielmehr wies bei den weiblichen Probanden die DLCOc/SB die stärkste Korrelation mit dem LAV auf (r = -0,731, P <0,001). Mit den Kriterien der „Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem“ (RV ≥ 175 % und FEV₁ ≤ 45 %) konnte für die Gesamtkohorte eine Sensitivität von 91,2 % und eine Spezifität von 47,7 % für das Vorhandensein eines LAV ≥ 20 % erreicht werden. Durch Berechnung eines neuen Grenzwertes für DLCOc/SB von 32,1 %/Soll in der weiblichen Kohorte konnte die Sensitivität auf 92,3 % und die Spezifität auf 87,5 % erhöht werden. Diese Schärfung der diagnostischen Aussage zeigte sich bei männlichen Patienten nicht (1, 2). Somit lässt sich erkennen, dass weibliche und männliche Patienten ein differentes Destruktionsgeschehen aufweisen, welches bisher nur teilweise bekannt ist und vor allem in der Diagnostik eines Lungenemphysems im Rahmen einer COPD keine Berücksichtigung findet. Die Frage nach der biologischen Plausibilität wurde auch in einer 2017 veröffentlichten Arbeit von Egana et al.

aufgegriffen. In der Publikation berichten die Autoren über die Rolle der Phosphatase Paladin (Pald1), insbesondere bei weiblichen Mäusen (138). So zeigten sich in der weiblichen Gruppe der PALD1-Knockout Mäuse ein erhöhtes Lungenvolumen und eine Vergrößerung der distalen Lufträume im Sinne eines Lungenemphysems. Bei den männlichen PALD1-Knockout Mäusen trat dieses Phänomen nicht auf (138). Dies deckt sich mit den Beobachtungen in der vorliegenden Arbeit, in welcher die Diffusionswerte der Lungenfunktionsdiagnostik bei den Frauen eine wesentlich höhere Korrelation mit dem Grad der emphysematischen Destruktion aufwiesen als bei den Männern (1, 2).

5.9 Limitationen der Studie

Diese Arbeit zeigte bedeutende Aspekte der Phänotypisierung des Lungenemphysems auf und sogleich auch Schwächen, welche in kommenden Studien beachtet und verbessert werden sollten.

Die Daten für diese Auswertung wurden retrospektiv u.a. anhand der zugehörigen ICD-10-Codes erhoben. Somit war die Auswahl immer an eine korrekte und zuverlässige Verschlüsselung der Diagnose gebunden. Idealer wäre es jedoch, die Patienten prospektiv einer Lungenfunktionsdiagnostik zuzuführen und - sofern vorhanden - eine durchgeführte CT einzubeziehen. Ferner wurden Diagnostika wie der 6-Minuten-Gehtest, Packungsjahre, der „modified British Medical Research Council Questionnaire for Dyspnoea“ (mMRC), der „COPD Assessment Test“ (CAT) oder eine Blutgasanalyse nicht in die Untersuchung aufgenommen. Somit konnte zum pulmonalen Gasaustausch und zur körperlichen Belastbarkeit der jeweiligen Patienten keine ausreichende Aussage gemacht werden. Eine weitere Limitation fand sich darin, dass retrospektiv nicht von allen Patienten eine bodyplethysmographische Untersuchung verfügbar war. Ursächlich war hier, dass beispielsweise die Lungenfunktionsdaten nicht digital erfasst wurden und durch eine Systemumstellung ein Teil nicht mehr verfügbar war. Dies verkleinerte die Studiengruppe erheblich. Auch wurde das Datum der Erstdiagnose nicht erfasst, da dieses nicht immer erfragt wurde, bzw. nicht notiert war. So wäre es möglich gewesen, die Phänotypisierung auf das Alter der Erstmanifestation zu beziehen. Mit 112 Patienten lag die Untersuchungsgruppe im Mittelfeld der Anzahl der Probanden im Vergleich mit anderen Studien. In einer prospektiven Längsschnittstudie sollte diese Zahl aber deutlich erhöht werden. Eine weitere Limitation der vorliegenden Untersuchung findet sich darin, dass der Anteil der weiblichen Patienten bei nur 30 % lag und somit die weibliche

Untersuchungsgruppe unterrepräsentiert war. Weiterhin handelte es sich bei den hier untersuchten 112 Patienten um eine hochselektive Gruppe, bedingt durch eine eingeschränkte Klientel der Hochschulambulanz. Der Anteil der Patienten mit einer COPD im GOLD-Stadium 1 und 2 lag bei nur 10 %, hingegen waren die COPD-Stadien GOLD 3 und 4 mit 90 % deutlich stärker vertreten. Somit war die Verteilung der GOLD-Stadien in der Studienpopulation nicht ausgeglichen und hat somit zu einer gewissen Verzerrung geführt.

5.10 Schlussfolgerungen

In dieser Arbeit wurden die Zusammenhänge zwischen dem phänotypisch-strukturellen Erscheinungsbild in der Computertomographie und der Lungenfunktion analysiert. Darüber hinaus wurden Besonderheiten bei zusätzlicher Betrachtung des BMI, des Alters und des Geschlechts dargestellt. Dadurch ergaben sich für die Diagnostik und Therapie bedeutende Aspekte. Erkenntnisse zu unterschiedlichen Korrelationswerten zwischen Lungenfunktionsparametern und (höhergradiger) emphysematischer Destruktion bei Mann und Frau zeigten auf, dass die Diagnostik personalisierter und individueller erfolgen sollte. Eine geschlechtsangepasste Diagnostik und Therapie sollten insbesondere beim Lungenemphysem in den Diagnostikalgorithmien eine höhere Wertigkeit bekommen. So könnte versucht werden, Über- und Unterdiagnostik durch falsch positive und falsch negative Ergebnisse zu harmonisieren. Dies könnte auf eine noch detailliertere Therapieplanung im Sinne der individualisierten Medizin einen wichtigen Einfluss haben.

ROC-Tabellen

Auf den folgenden Seiten sind die ROC-Tabellen zur Berechnung verbesserter Cut-off-Werte für die jeweiligen Lungenfunktionsparameter als Anlage dargestellt. Die rot markierten Cut-off-Werte in den nachfolgenden Tabellen finden sich im Punkt 4.8.2 wieder. Die dargestellten Tabellen dienen der besseren Verständlichkeit der Berechnung.

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
FEV₁/FVC weiblich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
26,0100	0,000	0,000	1,0000	0,0000
28,5850	0,053	0,000	1,0000	0,0526
30,6400	0,105	0,000	1,0000	0,1053
31,3050	0,158	0,000	1,0000	0,1579
32,4450	0,211	0,000	1,0000	0,2105
34,3950	0,263	0,000	1,0000	0,2632
36,2650	0,316	0,000	1,0000	0,3158
37,2350	0,368	0,000	1,0000	0,3684
37,7750	0,421	0,000	1,0000	0,4211
38,4000	0,474	0,000	1,0000	0,4737
39,0600	0,474	0,071	0,9286	0,4023
39,8400	0,474	0,143	0,8571	0,3308
40,1600	0,526	0,143	0,8571	0,3835
40,7600	0,579	0,143	0,8571	0,4361
41,4600	0,579	0,214	0,7857	0,3647
41,6300	0,579	0,286	0,7143	0,2932
41,8400	0,632	0,286	0,7143	0,3459
42,8400	0,632	0,357	0,6429	0,2744
44,8500	0,632	0,429	0,5714	0,2030
46,3550	0,684	0,429	0,5714	0,2556
47,2450	0,684	0,500	0,5000	0,1842
48,9250	0,684	0,571	0,4286	0,1128
50,2250	0,737	0,571	0,4286	0,1654
51,1950	0,789	0,571	0,4286	0,2180
52,6850	0,789	0,643	0,3571	0,1466
53,4100	0,789	0,714	0,2857	0,0752
53,5350	0,842	0,714	0,2857	0,1278
54,0050	0,895	0,714	0,2857	0,1805
56,8950	0,947	0,714	0,2857	0,2331
59,7400	0,947	0,786	0,2143	0,1617
62,7350	1,000	0,786	0,2143	0,2143
65,9250	1,000	0,857	0,1429	0,1429
67,2000	1,000	0,929	0,0714	0,0714
68,9500	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
FEV₁/FVC männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
26,2000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
27,8050	0,020	0,000	1,0000	0,0204
28,5800	0,020	0,033	0,9667	-0,0129
29,0650	0,020	0,067	0,9333	-0,0463
29,4350	0,041	0,067	0,9333	-0,0259
29,6450	0,061	0,067	0,9333	-0,0054
30,8100	0,061	0,100	0,9000	-0,0388
32,0550	0,082	0,100	0,9000	-0,0184
32,3350	0,082	0,133	0,8667	-0,0517
32,3900	0,102	0,133	0,8667	-0,0313
32,4600	0,122	0,133	0,8667	-0,0109
32,7500	0,143	0,133	0,8667	0,0095
33,0750	0,163	0,133	0,8667	0,0299
33,7500	0,184	0,133	0,8667	0,0503
34,4500	0,204	0,133	0,8667	0,0707
34,5850	0,224	0,133	0,8667	0,0912
34,9300	0,224	0,167	0,8333	0,0578
35,2950	0,245	0,167	0,8333	0,0782
35,3350	0,265	0,167	0,8333	0,0986
35,4900	0,286	0,167	0,8333	0,1190
35,6500	0,306	0,167	0,8333	0,1395
35,7750	0,327	0,167	0,8333	0,1599
36,1250	0,327	0,200	0,8000	0,1265
36,4850	0,347	0,200	0,8000	0,1469
36,6550	0,347	0,233	0,7667	0,1136
36,7850	0,347	0,267	0,7333	0,0803
36,8800	0,367	0,267	0,7333	0,1007
37,0900	0,388	0,267	0,7333	0,1211
37,4950	0,408	0,267	0,7333	0,1415
37,7600	0,429	0,267	0,7333	0,1619
37,8250	0,449	0,267	0,7333	0,1823
37,8550	0,469	0,267	0,7333	0,2027
37,9400	0,490	0,267	0,7333	0,2231
38,3400	0,490	0,300	0,7000	0,1898
38,7250	0,510	0,300	0,7000	0,2102
38,8350	0,531	0,300	0,7000	0,2306
38,9100	0,551	0,300	0,7000	0,2510
38,9300	0,571	0,300	0,7000	0,2714
39,1250	0,571	0,333	0,6667	0,2381
39,3750	0,592	0,333	0,6667	0,2585
39,5850	0,612	0,333	0,6667	0,2789

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
39,9900	0,612	0,367	0,6333	0,2456
40,5250	0,633	0,367	0,6333	0,2660
40,8350	0,653	0,367	0,6333	0,2864
41,3700	0,653	0,400	0,6000	0,2531
41,9100	0,653	0,433	0,5667	0,2197
42,0850	0,673	0,433	0,5667	0,2401
42,2250	0,694	0,433	0,5667	0,2605
42,3000	0,714	0,433	0,5667	0,2810
42,5450	0,714	0,467	0,5333	0,2476
42,7350	0,735	0,467	0,5333	0,2680
42,7900	0,755	0,467	0,5333	0,2884
42,8650	0,776	0,467	0,5333	0,3088
42,9450	0,796	0,467	0,5333	0,3293
43,2150	0,796	0,500	0,5000	0,2959
43,8300	0,816	0,500	0,5000	0,3163
44,8250	0,837	0,500	0,5000	0,3367
45,5800	0,837	0,533	0,4667	0,3034
46,6100	0,857	0,533	0,4667	0,3238
47,8050	0,857	0,567	0,4333	0,2905
48,1500	0,857	0,600	0,4000	0,2571
49,1100	0,857	0,633	0,3667	0,2238
50,3000	0,878	0,633	0,3667	0,2442
50,9150	0,898	0,633	0,3667	0,2646
52,2100	0,918	0,633	0,3667	0,2850
53,1900	0,939	0,633	0,3667	0,3054
53,7750	0,959	0,633	0,3667	0,3259
54,3300	0,959	0,667	0,3333	0,2925
55,7700	0,959	0,700	0,3000	0,2592
57,2550	0,959	0,733	0,2667	0,2259
57,4750	0,959	0,767	0,2333	0,1925
57,7150	0,959	0,800	0,2000	0,1592
57,8250	0,959	0,833	0,1667	0,1259
58,0550	0,959	0,867	0,1333	0,0925
58,7200	0,959	0,900	0,1000	0,0592
59,6150	0,959	0,933	0,0667	0,0259
60,8250	0,959	0,967	0,0333	-0,0075
62,1300	0,980	0,967	0,0333	0,0129
63,2600	1,000	0,967	0,0333	0,0333
64,8700	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
DLCOc/SB weiblich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
17,2000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
18,5000	0,077	0,000	1,0000	0,0769
19,2500	0,077	0,125	0,8750	-0,0481
21,8000	0,154	0,125	0,8750	0,0288
24,0500	0,231	0,125	0,8750	0,1058
24,4500	0,308	0,125	0,8750	0,1827
24,9500	0,385	0,125	0,8750	0,2596
25,4000	0,462	0,125	0,8750	0,3365
25,7500	0,538	0,125	0,8750	0,4135
26,5000	0,615	0,125	0,8750	0,4904
27,5500	0,692	0,125	0,8750	0,5673
28,1500	0,769	0,125	0,8750	0,6442
29,4000	0,846	0,125	0,8750	0,7212
32,1000	0,923	0,125	0,8750	0,7981
34,9500	0,923	0,250	0,7500	0,6731
37,0500	0,923	0,375	0,6250	0,5481
38,1000	0,923	0,500	0,5000	0,4231
41,9000	1,000	0,500	0,5000	0,5000
48,8500	1,000	0,625	0,3750	0,3750
53,3500	1,000	0,750	0,2500	0,2500
62,3000	1,000	0,875	0,1250	0,1250
71,1000	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
DLCOc/SB männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
11,4000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
13,0500	0,026	0,000	1,0000	0,0256
13,9000	0,051	0,000	1,0000	0,0513
14,6000	0,077	0,000	1,0000	0,0769
15,9500	0,103	0,000	1,0000	0,1026
17,8500	0,154	0,000	1,0000	0,1538
19,3500	0,154	0,074	0,9259	0,0798
19,8500	0,179	0,074	0,9259	0,1054
20,0000	0,205	0,074	0,9259	0,1311
20,1500	0,231	0,074	0,9259	0,1567
20,7000	0,256	0,074	0,9259	0,1823
21,6500	0,282	0,074	0,9259	0,2080
22,1500	0,308	0,074	0,9259	0,2336
22,5500	0,308	0,148	0,8519	0,1595
23,1000	0,308	0,185	0,8148	0,1225
23,5000	0,333	0,185	0,8148	0,1481
24,8500	0,359	0,185	0,8148	0,1738
26,0500	0,385	0,185	0,8148	0,1994
26,3000	0,436	0,185	0,8148	0,2507
27,2000	0,436	0,259	0,7407	0,1766
28,9500	0,462	0,259	0,7407	0,2023
30,1500	0,462	0,296	0,7037	0,1652
30,4000	0,487	0,296	0,7037	0,1909
30,6500	0,487	0,333	0,6667	0,1538
30,8500	0,513	0,333	0,6667	0,1795
32,0500	0,538	0,333	0,6667	0,2051
33,2500	0,564	0,333	0,6667	0,2308
33,4500	0,590	0,333	0,6667	0,2564
33,7000	0,615	0,333	0,6667	0,2821
34,4000	0,641	0,333	0,6667	0,3077
35,4000	0,667	0,333	0,6667	0,3333
36,4500	0,692	0,333	0,6667	0,3590
37,3500	0,744	0,333	0,6667	0,4103
37,7500	0,769	0,333	0,6667	0,4359
38,1000	0,769	0,370	0,6296	0,3989
38,8500	0,795	0,370	0,6296	0,4245
39,9000	0,821	0,370	0,6296	0,4501
40,6000	0,821	0,407	0,5926	0,4131
41,1000	0,821	0,444	0,5556	0,3761
41,9000	0,821	0,519	0,4815	0,3020
43,1500	0,821	0,556	0,4444	0,2650

44,0000	0,821	0,593	0,4074	0,2279
44,2000	0,821	0,630	0,3704	0,1909
45,0000	0,846	0,630	0,3704	0,2165
46,1500	0,846	0,667	0,3333	0,1795
47,0500	0,846	0,704	0,2963	0,1425
47,6500	0,846	0,741	0,2593	0,1054
48,2500	0,872	0,741	0,2593	0,1311
48,8500	0,897	0,741	0,2593	0,1567
49,2000	0,897	0,778	0,2222	0,1197
51,7000	0,923	0,778	0,2222	0,1453
54,2000	0,923	0,815	0,1852	0,1083
54,8000	0,949	0,815	0,1852	0,1339
55,5500	0,949	0,852	0,1481	0,0969
56,1500	0,949	0,889	0,1111	0,0598
57,2500	0,974	0,889	0,1111	0,0855
60,2500	0,974	0,926	0,0741	0,0484
63,7000	0,974	0,963	0,0370	0,0114
69,9000	0,974	1,000	0,0000	-0,0256
75,8000	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
DLCOc/VA weiblich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
19,8000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
24,7500	0,000	0,125	0,8750	-0,1250
29,4000	0,077	0,125	0,8750	-0,0481
30,8500	0,154	0,125	0,8750	0,0288
33,2000	0,231	0,125	0,8750	0,1058
35,0500	0,308	0,125	0,8750	0,1827
35,9000	0,385	0,125	0,8750	0,2596
36,8500	0,462	0,125	0,8750	0,3365
37,4000	0,538	0,125	0,8750	0,4135
38,0500	0,615	0,125	0,8750	0,4904
38,7000	0,692	0,125	0,8750	0,5673
39,0000	0,769	0,125	0,8750	0,6442
39,1500	0,846	0,125	0,8750	0,7212
44,2000	0,846	0,250	0,7500	0,5962
49,4000	0,846	0,375	0,6250	0,4712
50,7500	0,846	0,500	0,5000	0,3462
52,1000	0,923	0,500	0,5000	0,4231
55,6500	1,000	0,500	0,5000	0,5000
60,8500	1,000	0,625	0,3750	0,3750
75,7000	1,000	0,750	0,2500	0,2500
90,7500	1,000	0,875	0,1250	0,1250
93,8000	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
DLCOc/VA männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
11,2000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
13,4500	0,024	0,000	1,0000	0,0238
15,1000	0,048	0,000	1,0000	0,0476
16,2000	0,071	0,000	1,0000	0,0714
19,1000	0,095	0,000	1,0000	0,0952
21,7000	0,119	0,000	1,0000	0,1190
22,3000	0,143	0,000	1,0000	0,1429
23,6000	0,143	0,071	0,9286	0,0714
25,2000	0,167	0,071	0,9286	0,0952
25,8500	0,190	0,071	0,9286	0,1190
26,0500	0,214	0,071	0,9286	0,1429
26,3500	0,238	0,071	0,9286	0,1667
28,2000	0,262	0,071	0,9286	0,1905
29,9500	0,262	0,107	0,8929	0,1548
32,5500	0,286	0,107	0,8929	0,1786
35,3000	0,286	0,179	0,8214	0,1071
36,1000	0,286	0,214	0,7857	0,0714
36,6500	0,310	0,214	0,7857	0,0952
38,4000	0,333	0,214	0,7857	0,1190
40,3500	0,333	0,250	0,7500	0,0833
40,6500	0,357	0,250	0,7500	0,1071
42,5000	0,381	0,250	0,7500	0,1310
44,6000	0,405	0,250	0,7500	0,1548
45,3500	0,429	0,250	0,7500	0,1786
45,9000	0,429	0,286	0,7143	0,1429
46,0500	0,476	0,286	0,7143	0,1905
46,2000	0,476	0,321	0,6786	0,1548
46,5000	0,500	0,321	0,6786	0,1786
46,7500	0,500	0,357	0,6429	0,1429
47,4500	0,524	0,357	0,6429	0,1667
48,2500	0,548	0,357	0,6429	0,1905
48,5000	0,548	0,393	0,6071	0,1548
49,5000	0,571	0,393	0,6071	0,1786
50,8500	0,595	0,393	0,6071	0,2024
52,2000	0,619	0,393	0,6071	0,2262
53,1500	0,643	0,393	0,6071	0,2500
54,7000	0,667	0,393	0,6071	0,2738
56,3000	0,690	0,393	0,6071	0,2976
56,8000	0,714	0,393	0,6071	0,3214
58,3000	0,738	0,393	0,6071	0,3452
59,8500	0,762	0,393	0,6071	0,3690

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
61,7000	0,786	0,393	0,6071	0,3929
63,1500	0,810	0,393	0,6071	0,4167
63,6000	0,810	0,429	0,5714	0,3810
64,1000	0,810	0,464	0,5357	0,3452
65,0500	0,810	0,500	0,5000	0,3095
66,8500	0,833	0,500	0,5000	0,3333
68,1500	0,833	0,536	0,4643	0,2976
68,7000	0,857	0,571	0,4286	0,2857
69,6000	0,857	0,607	0,3929	0,2500
70,8000	0,857	0,643	0,3571	0,2143
71,8000	0,881	0,643	0,3571	0,2381
72,8500	0,881	0,679	0,3214	0,2024
74,0000	0,881	0,714	0,2857	0,1667
74,8500	0,905	0,714	0,2857	0,1905
76,2500	0,929	0,714	0,2857	0,2143
77,5500	0,929	0,750	0,2500	0,1786
78,2000	0,929	0,786	0,2143	0,1429
79,5500	0,952	0,786	0,2143	0,1667
80,7500	0,952	0,821	0,1786	0,1310
83,4000	0,952	0,857	0,1429	0,0952
85,8000	0,952	0,893	0,1071	0,0595
86,2000	0,976	0,893	0,1071	0,0833
87,1000	0,976	0,929	0,0714	0,0476
89,9500	1,000	0,929	0,0714	0,0714
104,2500	1,000	0,964	0,0357	0,0357
117,3000	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
FEV₁ weiblich**

- keine Berechnung erfolgt, da nicht signifikante Korrelation -

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
FEV₁ männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
15,0000	0,000	0,000	1,0000	0,0000
16,7000	0,000	0,033	0,9667	-0,0333
17,8500	0,020	0,033	0,9667	-0,0129
18,3500	0,061	0,033	0,9667	0,0279
18,8000	0,082	0,033	0,9667	0,0483
19,5500	0,102	0,033	0,9667	0,0687
20,5000	0,122	0,033	0,9667	0,0891
21,2500	0,143	0,033	0,9667	0,1095
21,5500	0,163	0,033	0,9667	0,1299
21,8500	0,184	0,033	0,9667	0,1503
22,0500	0,204	0,033	0,9667	0,1707
22,2000	0,224	0,033	0,9667	0,1912
22,3500	0,224	0,067	0,9333	0,1578
22,5000	0,245	0,067	0,9333	0,1782
22,8000	0,265	0,067	0,9333	0,1986
23,2000	0,286	0,067	0,9333	0,2190
23,4500	0,327	0,067	0,9333	0,2599
23,5500	0,347	0,067	0,9333	0,2803
23,8000	0,367	0,067	0,9333	0,3007
24,1000	0,388	0,100	0,9000	0,2878
24,3500	0,408	0,100	0,9000	0,3082
24,6000	0,408	0,133	0,8667	0,2748
24,7500	0,429	0,133	0,8667	0,2952
25,2500	0,429	0,167	0,8333	0,2619
25,9500	0,449	0,167	0,8333	0,2823
26,3000	0,469	0,167	0,8333	0,3027
26,9000	0,490	0,167	0,8333	0,3231
27,4500	0,490	0,200	0,8000	0,2898
27,5500	0,510	0,200	0,8000	0,3102
27,8500	0,531	0,200	0,8000	0,3306
28,3000	0,551	0,200	0,8000	0,3510
28,6000	0,571	0,200	0,8000	0,3714
29,0000	0,592	0,200	0,8000	0,3918
29,4500	0,612	0,200	0,8000	0,4122
29,8000	0,612	0,267	0,7333	0,3456
30,1000	0,612	0,300	0,7000	0,3122
30,5500	0,633	0,333	0,6667	0,2993
31,1500	0,653	0,333	0,6667	0,3197
31,8000	0,673	0,333	0,6667	0,3401
32,3500	0,694	0,333	0,6667	0,3605
33,0000	0,714	0,333	0,6667	0,3810

33,8000	0,714	0,367	0,6333	0,3476
34,3000	0,735	0,367	0,6333	0,3680
34,6500	0,735	0,400	0,6000	0,3347
34,9000	0,755	0,400	0,6000	0,3551
35,1000	0,755	0,433	0,5667	0,3218
35,2500	0,755	0,467	0,5333	0,2884
35,3500	0,776	0,467	0,5333	0,3088
35,7500	0,796	0,467	0,5333	0,3293
36,1500	0,816	0,467	0,5333	0,3497
36,5000	0,837	0,467	0,5333	0,3701
37,3000	0,857	0,467	0,5333	0,3905
37,9000	0,878	0,467	0,5333	0,4109
38,4500	0,878	0,500	0,5000	0,3776
39,2000	0,918	0,500	0,5000	0,4184
39,7500	0,939	0,500	0,5000	0,4388
40,4500	0,939	0,533	0,4667	0,4054
41,0500	0,939	0,567	0,4333	0,3721
41,7000	0,939	0,600	0,4000	0,3388
43,0500	0,939	0,633	0,3667	0,3054
45,1000	0,939	0,667	0,3333	0,2721
46,3500	0,939	0,700	0,3000	0,2388
47,1000	0,939	0,733	0,2667	0,2054
47,8500	0,959	0,733	0,2667	0,2259
48,0000	0,959	0,767	0,2333	0,1925
50,3500	0,959	0,800	0,2000	0,1592
52,9000	0,959	0,833	0,1667	0,1259
53,7500	0,959	0,867	0,1333	0,0925
58,3000	0,980	0,867	0,1333	0,1129
62,7500	0,980	0,900	0,1000	0,0796
63,8500	0,980	0,933	0,0667	0,0463
65,5000	0,980	0,967	0,0333	0,0129
68,1000	0,980	1,000	0,0000	-0,0204
70,7000	1,000	1,000	0,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
TLC weiblich**

- keine Berechnung erfolgt, da nicht signifikante Korrelation -

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
TLC männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
81,2000	1,000	1,000	0,0000	0,0000
82,7500	1,000	0,967	0,0333	0,0333
84,0500	0,980	0,967	0,0333	0,0129
85,5500	0,980	0,933	0,0667	0,0463
87,2500	0,980	0,900	0,1000	0,0796
92,1500	0,980	0,867	0,1333	0,1129
96,6500	0,980	0,833	0,1667	0,1463
98,1000	0,980	0,800	0,2000	0,1796
99,4000	0,959	0,800	0,2000	0,1592
101,8500	0,959	0,767	0,2333	0,1925
104,2000	0,959	0,700	0,3000	0,2592
105,3500	0,959	0,667	0,3333	0,2925
106,2500	0,939	0,667	0,3333	0,2721
107,6000	0,918	0,667	0,3333	0,2517
109,1500	0,898	0,633	0,3667	0,2646
109,6500	0,898	0,600	0,4000	0,2980
110,3500	0,898	0,567	0,4333	0,3313
110,9500	0,898	0,533	0,4667	0,3646
111,7000	0,898	0,500	0,5000	0,3980
112,7000	0,878	0,500	0,5000	0,3776
113,2500	0,857	0,500	0,5000	0,3571
113,5000	0,837	0,500	0,5000	0,3367
113,9000	0,837	0,467	0,5333	0,3701
114,6500	0,816	0,467	0,5333	0,3497
115,4000	0,796	0,433	0,5667	0,3626
115,7500	0,776	0,433	0,5667	0,3422
115,9000	0,776	0,400	0,6000	0,3755
116,0500	0,755	0,400	0,6000	0,3551
116,1500	0,735	0,400	0,6000	0,3347
116,5500	0,735	0,367	0,6333	0,3680
117,4000	0,735	0,300	0,7000	0,4347
118,0000	0,714	0,300	0,7000	0,4143
118,3500	0,694	0,300	0,7000	0,3939
119,5500	0,694	0,267	0,7333	0,4272
120,6000	0,673	0,267	0,7333	0,4068
120,7500	0,653	0,267	0,7333	0,3864
121,0000	0,633	0,267	0,7333	0,3660
121,2500	0,633	0,233	0,7667	0,3993
121,9000	0,612	0,233	0,7667	0,3789
122,8000	0,592	0,233	0,7667	0,3585
123,1500	0,571	0,233	0,7667	0,3381

123,9000	0,571	0,200	0,8000	0,3714
124,9000	0,551	0,200	0,8000	0,3510
125,7500	0,531	0,167	0,8333	0,3639
126,3500	0,510	0,167	0,8333	0,3435
126,5500	0,490	0,167	0,8333	0,3231
127,1500	0,490	0,133	0,8667	0,3565
127,9000	0,469	0,133	0,8667	0,3361
128,5500	0,469	0,100	0,9000	0,3694
128,9500	0,449	0,100	0,9000	0,3490
129,1000	0,429	0,100	0,9000	0,3286
129,4500	0,408	0,100	0,9000	0,3082
129,8000	0,388	0,100	0,9000	0,2878
130,0000	0,367	0,100	0,9000	0,2673
130,3500	0,367	0,067	0,9333	0,3007
130,6500	0,347	0,067	0,9333	0,2803
130,7500	0,327	0,067	0,9333	0,2599
131,2000	0,306	0,067	0,9333	0,2395
131,7500	0,286	0,067	0,9333	0,2190
131,9500	0,265	0,067	0,9333	0,1986
132,2000	0,245	0,067	0,9333	0,1782
132,6000	0,224	0,067	0,9333	0,1578
132,9000	0,224	0,033	0,9667	0,1912
136,9500	0,204	0,033	0,9667	0,1707
141,3000	0,204	0,000	1,0000	0,2041
142,1000	0,184	0,000	1,0000	0,1837
144,4000	0,163	0,000	1,0000	0,1633
146,4000	0,143	0,000	1,0000	0,1429
146,8000	0,122	0,000	1,0000	0,1224
147,5500	0,102	0,000	1,0000	0,1020
148,7000	0,082	0,000	1,0000	0,0816
154,2500	0,061	0,000	1,0000	0,0612
161,5500	0,041	0,000	1,0000	0,0408
167,5000	0,020	0,000	1,0000	0,0204
172,0000	0,000	0,000	1,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
RV/TLC weiblich**

- keine Berechnung erfolgt, da nicht signifikante Korrelation -

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
RV/TLC männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
114,9000	1,000	1,000	0,0000	0,0000
116,2000	1,000	0,967	0,0333	0,0333
123,7500	1,000	0,933	0,0667	0,0667
131,3000	1,000	0,900	0,1000	0,1000
132,1500	1,000	0,867	0,1333	0,1333
132,7500	1,000	0,833	0,1667	0,1667
132,9500	1,000	0,800	0,2000	0,2000
133,8000	1,000	0,767	0,2333	0,2333
135,0500	0,980	0,767	0,2333	0,2129
136,1000	0,959	0,767	0,2333	0,1925
137,4500	0,959	0,733	0,2667	0,2259
139,1000	0,959	0,700	0,3000	0,2592
141,1000	0,939	0,700	0,3000	0,2388
144,2500	0,918	0,700	0,3000	0,2184
146,4500	0,898	0,700	0,3000	0,1980
146,9000	0,878	0,700	0,3000	0,1776
147,7000	0,878	0,667	0,3333	0,2109
148,5000	0,857	0,667	0,3333	0,1905
148,8000	0,837	0,667	0,3333	0,1701
148,9500	0,837	0,633	0,3667	0,2034
149,1000	0,837	0,600	0,4000	0,2367
149,4000	0,837	0,567	0,4333	0,2701
150,8500	0,837	0,533	0,4667	0,3034
152,6000	0,816	0,533	0,4667	0,2830
153,4500	0,816	0,500	0,5000	0,3163
154,2500	0,816	0,467	0,5333	0,3497
154,7500	0,816	0,433	0,5667	0,3830
155,1000	0,816	0,400	0,6000	0,4163
157,1500	0,796	0,367	0,6333	0,4293
159,3000	0,776	0,367	0,6333	0,4088
159,7500	0,776	0,333	0,6667	0,4422
160,5500	0,755	0,333	0,6667	0,4218
161,9000	0,755	0,300	0,7000	0,4551
163,1000	0,735	0,300	0,7000	0,4347
165,0500	0,735	0,267	0,7333	0,4680
167,0000	0,735	0,233	0,7667	0,5014
167,9500	0,714	0,233	0,7667	0,4810
168,3500	0,694	0,233	0,7667	0,4605
168,8500	0,694	0,200	0,8000	0,4939
170,5000	0,694	0,167	0,8333	0,5272
171,9500	0,673	0,167	0,8333	0,5068

172,3000	0,653	0,167	0,8333	0,4864
172,6500	0,633	0,167	0,8333	0,4660
173,6000	0,612	0,167	0,8333	0,4456
174,7500	0,592	0,167	0,8333	0,4252
175,8000	0,571	0,167	0,8333	0,4048
177,1500	0,551	0,167	0,8333	0,3844
178,4500	0,531	0,167	0,8333	0,3639
180,2500	0,510	0,167	0,8333	0,3435
181,9500	0,510	0,133	0,8667	0,3769
183,3000	0,490	0,133	0,8667	0,3565
184,5000	0,469	0,133	0,8667	0,3361
185,3500	0,449	0,133	0,8667	0,3156
186,3500	0,429	0,133	0,8667	0,2952
186,8500	0,408	0,133	0,8667	0,2748
187,2000	0,388	0,133	0,8667	0,2544
188,1000	0,367	0,133	0,8667	0,2340
188,9000	0,367	0,100	0,9000	0,2673
189,3500	0,347	0,100	0,9000	0,2469
191,7000	0,327	0,100	0,9000	0,2265
194,2500	0,306	0,100	0,9000	0,2061
194,7500	0,286	0,100	0,9000	0,1857
195,0500	0,265	0,100	0,9000	0,1653
195,4000	0,245	0,100	0,9000	0,1449
196,8500	0,245	0,067	0,9333	0,1782
198,3500	0,224	0,067	0,9333	0,1578
198,5500	0,204	0,067	0,9333	0,1374
199,9000	0,184	0,067	0,9333	0,1170
201,8500	0,163	0,067	0,9333	0,0966
205,8000	0,163	0,033	0,9667	0,1299
211,3000	0,143	0,033	0,9667	0,1095
214,8500	0,122	0,033	0,9667	0,0891
216,2500	0,102	0,033	0,9667	0,0687
216,6000	0,102	0,000	1,0000	0,1020
217,5000	0,082	0,000	1,0000	0,0816
218,6000	0,061	0,000	1,0000	0,0612
231,1000	0,041	0,000	1,0000	0,0408
243,2500	0,020	0,000	1,0000	0,0204
244,4000	0,000	0,000	1,0000	0,0000

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
RV weiblich**

- keine Berechnung erfolgt, da nicht signifikante Korrelation -

**ROC-Tabelle zur Berechnung eines angepassten Cut-off-Wertes für
RV männlich**

Positiv, wenn kleiner oder gleich	Sensitivität	1 - Spezifität	Spezifität	Youden-Index (Sens+Spez-1)
94,3000	1,000	1,000	0,0000	0,0000
112,6000	1,000	0,967	0,0333	0,0333
132,8500	1,000	0,933	0,0667	0,0667
140,1000	1,000	0,900	0,1000	0,1000
146,0500	1,000	0,867	0,1333	0,1333
148,5500	1,000	0,833	0,1667	0,1667
149,8000	0,980	0,800	0,2000	0,1796
150,2500	0,980	0,767	0,2333	0,2129
151,5000	0,980	0,733	0,2667	0,2463
156,6000	0,980	0,700	0,3000	0,2796
160,9000	0,980	0,667	0,3333	0,3129
163,0500	0,959	0,667	0,3333	0,2925
164,9000	0,959	0,633	0,3667	0,3259
165,5500	0,959	0,600	0,4000	0,3592
169,2500	0,939	0,600	0,4000	0,3388
173,5500	0,939	0,567	0,4333	0,3721
175,7000	0,918	0,567	0,4333	0,3517
176,8000	0,898	0,567	0,4333	0,3313
177,6000	0,898	0,533	0,4667	0,3646
181,0000	0,898	0,500	0,5000	0,3980
183,8000	0,898	0,467	0,5333	0,4313
184,4000	0,878	0,467	0,5333	0,4109
186,6000	0,857	0,467	0,5333	0,3905
191,0500	0,837	0,467	0,5333	0,3701
195,8000	0,816	0,467	0,5333	0,3497
197,8500	0,796	0,467	0,5333	0,3293
199,6000	0,776	0,467	0,5333	0,3088
202,8500	0,776	0,433	0,5667	0,3422
204,9000	0,755	0,433	0,5667	0,3218
205,5000	0,735	0,433	0,5667	0,3014
206,0500	0,735	0,400	0,6000	0,3347
207,9000	0,735	0,367	0,6333	0,3680
209,3500	0,714	0,367	0,6333	0,3476
209,4500	0,714	0,333	0,6667	0,3810
209,6000	0,694	0,333	0,6667	0,3605
211,1500	0,694	0,300	0,7000	0,3939
213,6000	0,673	0,300	0,7000	0,3735
214,9500	0,653	0,300	0,7000	0,3531
217,5000	0,633	0,300	0,7000	0,3327
220,0500	0,633	0,267	0,7333	0,3660
220,4500	0,633	0,233	0,7667	0,3993

220,8500	0,633	0,200	0,8000	0,4327
224,8000	0,612	0,200	0,8000	0,4122
229,0000	0,592	0,200	0,8000	0,3918
232,5000	0,592	0,167	0,8333	0,4252
236,9000	0,571	0,167	0,8333	0,4048
240,4500	0,571	0,133	0,8667	0,4381
245,1500	0,551	0,133	0,8667	0,4177
247,8500	0,551	0,100	0,9000	0,4510
248,4000	0,531	0,100	0,9000	0,4306
250,8500	0,510	0,100	0,9000	0,4102
253,0500	0,490	0,100	0,9000	0,3898
254,1500	0,469	0,100	0,9000	0,3694
256,5500	0,449	0,100	0,9000	0,3490
259,4500	0,429	0,100	0,9000	0,3286
261,6000	0,429	0,067	0,9333	0,3619
263,1000	0,408	0,067	0,9333	0,3415
264,3000	0,388	0,067	0,9333	0,3211
266,9000	0,367	0,067	0,9333	0,3007
269,3500	0,347	0,067	0,9333	0,2803
269,8000	0,327	0,067	0,9333	0,2599
273,8500	0,327	0,033	0,9667	0,2932
278,6500	0,306	0,033	0,9667	0,2728
281,4500	0,265	0,033	0,9667	0,2320
284,6500	0,245	0,033	0,9667	0,2116
287,1500	0,224	0,033	0,9667	0,1912
290,6000	0,204	0,033	0,9667	0,1707
292,9500	0,184	0,033	0,9667	0,1503
295,8000	0,163	0,033	0,9667	0,1299
301,4000	0,143	0,033	0,9667	0,1095
304,9000	0,122	0,033	0,9667	0,0891
306,8000	0,122	0,000	1,0000	0,1224
316,5500	0,102	0,000	1,0000	0,1020
325,6500	0,082	0,000	1,0000	0,0816
347,6000	0,061	0,000	1,0000	0,0612
374,4500	0,041	0,000	1,0000	0,0408
381,6500	0,020	0,000	1,0000	0,0204
384,3000	0,000	0,000	1,0000	0,0000

Literaturverzeichnis

1. Kühne S, Hoffmann P, Hoffmann C, Lassen-Schmidt B, Rott C, Witt C, Liebers U. Phenotyping emphysema – are there gender aspects? *European Respiratory Journal*. 2019;54.
2. Kühne S, Hoffmann P, Hoffmann C, Rott C, Witt C, Liebers U. Genderspezifische Aspekte in der Emphysemdiagnostik. *Pneumologie*. 2020;74:67-8.
3. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E, Group BCR. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*. 2007;370(9589):741-50.
4. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criege CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, Hartl S, Herth F, Kardos P, Kenn K, Nowak D, Rabe KF, Studnicka M, Watz H, Welte T, Windisch W, Worth H, unter Mitwirkung der folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e V, Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e V. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2018;72(4):253-308.
5. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, Abraham J, Adair T, Aggarwal R, Ahn SY, 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, Bin Abdulhak A, Birbeck G, Blyth F, Bolliger I, Boufous S, Bucello C, Burch M, Burney P, Carapetis J, Chen H, Chou D, Chugh SS, Coffeng LE, Colan SD, Colquhoun S, Colson KE, Condon J, Connor MD, Cooper LT, Corriere M, Cortinovis M, de Vaccaro KC, Couser W, Cowie BC, Criqui MH, Cross M, Dabhadkar KC, Dahodwala N, De Leo D, Degenhardt L, Delossantos A, Denenberg J, Des Jarlais DC, Dharmaratne SD, Dorsey ER, Driscoll T, Duber H, Ebel B, Erwin PJ, Espindola P, Ezzati M, Feigin V, Flaxman AD, Forouzanfar MH, Fowkes FG, Franklin R, Fransen M, Freeman MK, Gabriel SE, Gakidou E, Gaspari F, Gillum RF, Gonzalez-Medina D, Halasa YA, Haring D, Harrison JE, Havmoeller R, Hay RJ, Hoen B, Hotez PJ, Hoy D, Jacobsen KH, James SL, Jasrasaria R, Jayaraman S, Johns N, Karthikeyan G, Kassebaum N,

- Keren A, Khoo JP, Knowlton LM, Kobusingye O, Koranteng A, Krishnamurthi R, Lipnick M, Lipshultz SE, Ohno SL, Mabweijano J, MacIntyre MF, Mallinger L, March L, Marks GB, Marks R, Matsumori A, Matzopoulos R, Mayosi BM, McAnulty JH, McDermott MM, McGrath J, Mensah GA, Merriman TR, Michaud C, Miller M, Miller TR, Mock C, Mocumbi AO, Mokdad AA, Moran A, Mulholland K, Nair MN, Naldi L, Narayan KM, Nasser K, Norman P, O'Donnell M, Omer SB, Ortblad K, Osborne R, Ozgediz D, Pahari B, Pandian JD, Rivero AP, Padilla RP, Perez-Ruiz F, Perico N, Phillips D, Pierce K, Pope CA, 3rd, Porrini E, Pourmalek F, Raju M, Ranganathan D, Rehm JT, Rein DB, Remuzzi G, Rivara FP, Roberts T, De Leon FR, Rosenfeld LC, Rushton L, Sacco RL, Salomon JA, Sampson U, Sanman E, Schwebel DC, Segui-Gomez M, Shepard DS, Singh D, Singleton J, Sliwa K, Smith E, Steer A, Taylor JA, Thomas B, Tleyjeh IM, Towbin JA, Truelsen T, Undurraga EA, Venketasubramanian N, Vijayakumar L, Vos T, Wagner GR, Wang M, Wang W, Watt K, Weinstock MA, Weintraub R, Wilkinson JD, Woolf AD, Wulf S, Yeh PH, Yip P, Zabetian A, Zheng ZJ, Lopez AD, Murray CJ, AlMazroa MA, Memish ZA. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095-128.
6. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(5):1256-76.
 7. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457-94.
 8. Senior RM, Anthonisen NR. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 Pt 2):S139-47.
 9. Witt C, Liebers U, Dostal V, Heinsohn JB, Hanisch M, Drozdek M, Schubert A, Scherer D. [More heat stress and air pollution for the lungs in view of climate change]. *MMW Fortschr Med*. 2017;159(13):42-5.
 10. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Pare PD. The nature of small-airway

- obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2645-53.
11. Gadek JE, Fells GA, Crystal RG. Cigarette smoking induces functional antiprotease deficiency in the lower respiratory tract of humans. *Science.* 1979;206(4424):1315-6.
 12. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J.* 2003;22(4):672-88.
 13. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(4):258-66; discussion 90-1.
 14. MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):50-60.
 15. Lüllmann-Rauch R. Taschenbuch Histologie. 5., vollst. überarb. Auflage ed. Stuttgart u.a.: Thieme; 2015. XVIII, 726 S. p.
 16. Amos CI, Xu W, Spitz MR. Is there a genetic basis for lung cancer susceptibility? *Recent Results Cancer Res.* 1999;151:3-12.
 17. Morse D, Rosas IO. Tobacco smoke-induced lung fibrosis and emphysema. *Annu Rev Physiol.* 2014;76:493-513.
 18. Barker AF, Siemsen F, Pasley D, D'Silva R, Buist AS. Replacement therapy for hereditary alpha1-antitrypsin deficiency. A program for long-term administration. *Chest.* 1994;105(5):1406-10.
 19. Morse JO. Alpha1-antitrypsin deficiency (second of two parts). *N Engl J Med.* 1978;299(20):1099-105.
 20. Morse JO. alpha1-antitrypsin deficiency (first of two parts). *N Engl J Med.* 1978;299(19):1045-8.
 21. Seersholm N, Wencker M, Banik N, Viskum K, Dirksen A, Kok-Jensen A, Konietzko N. Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group. *Eur Respir J.* 1997;10(10):2260-3.
 22. Demeo DL, Mariani TJ, Lange C, Srisuma S, Litonjua AA, Celedon JC, Lake SL, Reilly JJ, Chapman HA, Mecham BH, Haley KJ, Sylvia JS, Sparrow D, Spira AE, Beane J, Pinto-Plata V, Speizer FE, Shapiro SD, Weiss ST, Silverman EK. The SERPINE2 gene is associated with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78(2):253-64.

23. Finlay GA, Russell KJ, McMahon KJ, D'Arcy E M, Masterson JB, FitzGerald MX, O'Connor CM. Elevated levels of matrix metalloproteinases in bronchoalveolar lavage fluid of emphysematous patients. *Thorax*. 1997;52(6):502-6.
24. Ishii T, Matsuse T, Teramoto S, Matsui H, Hosoi T, Fukuchi Y, Ouchi Y. Association between alpha-1-antichymotrypsin polymorphism and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(6):543-8.
25. Macklem PT. Exercise in COPD: damned if you do and damned if you don't. *Thorax*. 2005;60(11):887-8.
26. Mannino DM. Chronic obstructive pulmonary disease: definition and epidemiology. *Respir Care*. 2003;48(12):1185-91; discussion 91-3.
27. Burgel PR. Chronic cough and sputum production: a clinical COPD phenotype? *Eur Respir J*. 2012;40(1):4-6.
28. Rychlik R, Pfeil T, Daniel D, Pfeil B, Mast O, Thate-Waschke I, Lorenz J. [Socioeconomic relevance of acute exacerbations of chronic bronchitis in the Federal Republic of Germany. A prospective cost of illness study]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2001;126(13):353-9.
29. Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghiroli A, Dolensky J, Howard P, Gorzelak K, Lahdensuo A, Strom K, Tobiasz M, Weitzenblum E. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 1997;52(1):43-7.
30. Herold G. Innere Medizin: eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD-10 Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold; 2016. 1004 S. p.
31. Butland RJ, Pang J, Gross ER, Woodcock AA, Geddes DM. Two-, six-, and 12-minute walking tests in respiratory disease. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6329):1607-8.
32. Casanova C, Cote CG, Marin JM, de Torres JP, Aguirre-Jaime A, Mendez R, Dordelly L, Celli BR. The 6-min walking distance: long-term follow up in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2007;29(3):535-40.
33. Laboratories ATSCoPSfCPF. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111-7.
34. Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysema. *AJR Am J Roentgenol*. 1978;130(3):429-40.

35. Crieie CP, Baur X, Berdel D, Bosch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jorres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Kohler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schurmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*. 2015;69(3):147-64.
36. Nelson SB, LaVange LM, Nie Y, Walsh JW, Enright PL, Martinez FJ, Mannino DM, Thomashow BM. Questionnaires and pocket spirometers provide an alternative approach for COPD screening in the general population. *Chest*. 2012;142(2):358-66.
37. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MS, Zheng J, Stocks J, Initiative ERSGLF. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324-43.
38. Cotes JE, Chinn DJ, Quanjer PH, Roca J, Yernault JC. Standardization of the measurement of transfer factor (diffusing capacity). *Eur Respir J*. 1993;6 Suppl 16:41-52.
39. Barjaktarevic I, Springmeyer S, Gonzalez X, Sirokman W, Coxson HO, Cooper CB. Diffusing capacity for carbon monoxide correlates best with tissue volume from quantitative CT scanning analysis. *Chest*. 2015;147(6):1485-93.
40. McLean A, Warren PM, Gillooly M, MacNee W, Lamb D. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. *Thorax*. 1992;47(3):144-9.
41. Friedman PJ. Imaging studies in emphysema. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(4):494-500.
42. Grosse C, Bankier A. [Imaging of emphysema]. *Radiologe*. 2007;47(5):401-6.
43. Robertson RJ. Imaging in the evaluation of emphysema. *Thorax*. 1999;54(5):379.
44. Thurlbeck WM, Muller NL. Emphysema: definition, imaging, and quantification. *AJR Am J Roentgenol*. 1994;163(5):1017-25.
45. Lutchmedial SM, Creed WG, Moore AJ, Walsh RR, Gentchos GE, Kaminsky DA. How Common Is Airflow Limitation in Patients With Emphysema on CT Scan of the Chest? *Chest*. 2015;148(1):176-84.
46. Boemke W, Krebs MO, Rossaint R. [Blood gas analysis]. *Anaesthesist*. 2004;53(5):471-92; quiz 93-4.

47. Ziegenfuss T, Zander R. Understanding blood gas analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(11):1684-5.
48. Jogi 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(7):1344-52.
49. Chandra D, Lipson DA, Hoffman EA, Hansen-Flaschen J, Sciruba FC, Decamp MM, Reilly JJ, Washko GR, National Emphysema Treatment Trial Research G. Perfusion scintigraphy and patient selection for lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(7):937-46.
50. Hajian B, De Backer J, Vos W, van Geffen WH, De Winter P, Usmani O, Cahn T, Kerstjens HA, Pistolesi M, De Backer W. Changes in ventilation-perfusion during and after an COPD exacerbation: an assessment using fluid dynamic modeling. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:833-42.
51. Rodriguez-Roisin R, Drakulovic M, Rodriguez DA, Roca J, Barbera JA, Wagner PD. Ventilation-perfusion imbalance and chronic obstructive pulmonary disease staging severity. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(6):1902-8.
52. Singh D, Agusti A, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Criner GJ, Frith P, Halpin DMG, Han M, Lopez Varela MV, Martinez F, Montes de Oca M, Papi A, Pavord ID, Roche N, Sin DD, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Vogelmeier C. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease: the GOLD science committee report 2019. *Eur Respir J.* 2019;53(5).
53. Martinez FJ, Kotloff R. Prognostication in chronic obstructive pulmonary disease: implications for lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001;22(5):489-98.
54. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, Manfreda J, Kanner RE, Connett JE, Lung Health Study Research G. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142(4):233-9.
55. Lacasse Y, Martin S, Lasserson TJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. A Cochrane systematic review. *Eura Medicophys.* 2007;43(4):475-85.

56. Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet*. 1996;348(9035):1115-9.
57. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WD, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FM, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJ, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AM, Carlin B, Benzo R, Meek P, Morgan M, Rutten-van Molken MP, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, Wouters EF, Rehabilitation AETFoP. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(8):e13-64.
58. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999;353(9167):1819-23.
59. Cosio BG, Shafiek H, Iglesias A, Yanez A, Cordova R, Palou A, Rodriguez-Roisin R, Peces-Barba G, Pascual S, Gea J, Sibila O, Barnes PJ, Agusti A. Oral Low-dose Theophylline on Top of Inhaled Fluticasone-Salmeterol Does Not Reduce Exacerbations in Patients With Severe COPD: A Pilot Clinical Trial. *Chest*. 2016;150(1):123-30.
60. Disse B, Speck GA, Rominger KL, Witek TJ, Jr., Hammer R. Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci*. 1999;64(6-7):457-64.
61. Fabbri LM, Calverley PM, Izquierdo-Alonso JL, Bundschuh DS, Brose M, Martinez FJ, Rabe KF, M, groups Ms. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):695-703.
62. Freissmuth M, Offermanns S, Böhm S. *Pharmakologie & Toxikologie: von den molekularen Grundlagen zur Pharmakotherapie ; mit 129 Tabellen*. Heidelberg: Springer; 2012. XXII, 863 S. p.
63. Price D, West D, Brusselle G, Gruffydd-Jones K, Jones R, Miravittles M, Rossi A, Hutton C, Ashton VL, Stewart R, Bichel K. Management of COPD in the UK

- primary-care setting: an analysis of real-life prescribing patterns. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:889-904.
64. Cranston JM, Crockett AJ, Moss JR, Alpers JH. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD001744.
 65. Magnet FS, Schwarz SB, Callegari J, Criece CP, Storre JH, Windisch W. Long-Term Oxygen Therapy: Comparison of the German and British Guidelines. *Respiration.* 2017;93(4):253-63.
 66. Yusen RD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, Benden C, Dipchand AI, Dobbels F, Goldfarb SB, Levvey BJ, Lund LH, Meiser B, Stehlik J, International Society for Heart and Lung T. The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2014;33(10):1009-24.
 67. Lippert H. *Lehrbuch Anatomie: 184 Tabellen.* 7., erw. Aufl. ed. München u.a.: Elsevier; 2006. XII, 884 S. p.
 68. Aziz A, Ashizawa K, Nagaoki K, Hayashi K. High resolution CT anatomy of the pulmonary fissures. *J Thorac Imaging.* 2004;19(3):186-91.
 69. Benninghoff A, Drenckhahn D. *Taschenbuch Anatomie.* 2. Aufl. ed. München: Elsevier; 2014. X, 582 S. p.
 70. Schmidt RF. *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie ; mit 85 Tabellen ; mit herausnehmbarem Repetitorium.* 31., überarb. und aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2010. XXI, 979 S. p.
 71. 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(2):542-9.
 72. Sakai N, Mishima M, Nishimura K, Itoh H, Kuno K. An automated method to assess the distribution of low attenuation areas on chest CT scans in chronic pulmonary emphysema patients. *Chest.* 1994;106(5):1319-25.
 73. Kuwano K, Matsuba K, Ikeda T, Murakami J, Araki A, Nishitani H, Ishida T, Yasumoto K, Shigematsu N. The diagnosis of mild emphysema. Correlation of computed tomography and pathology scores. *Am Rev Respir Dis.* 1990;141(1):169-78.
 74. Stern EJ, Song JK, Frank MS. CT of the lungs in patients with pulmonary emphysema. *Semin Ultrasound CT MR.* 1995;16(5):345-52.

75. Foster WL, Jr., Gimenez EI, Roubidoux MA, Sherrier RH, Shannon RH, Roggli VL, Pratt PC. The emphysemas: radiologic-pathologic correlations. *Radiographics*. 1993;13(2):311-28.
76. Foster WL, Jr., Pratt PC, Roggli VL, Godwin JD, Halvorsen RA, Jr., Putman CE. Centrilobular emphysema: CT-pathologic correlation. *Radiology*. 1986;159(1):27-32.
77. Muller-Leisse C, Otto A, Berger F, Schmitz E, Gunther RW. [The recording of parenchymal lung changes in smokers by high-resolution computed tomography]. *Rofo*. 1997;166(2):108-14.
78. Morgan MD, Denison DM, Strickland B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous lung disease for surgery. *Thorax*. 1986;41(11):855-62.
79. Kauczor HU, Markstaller K, Heussel CP. [Pulmonary structure and function]. *Pneumologie*. 2002;56(1):24-30.
80. Ley-Zaporozhan J. [Increased transparency in thin-slice computed tomography of lung parenchyma]. *Radiologe*. 2011;51(10):881-94; quiz 95.
81. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):763-70.
82. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-93.
83. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(49):827-33.
84. Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2003;44(1):101-8.
85. Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, Noppen M, Criner GJ, Sciurba FC, Group VS. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med*. 2007;7:10.
86. 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(6):294-301.

87. Fessler HE, Scharf SM, Ingenito EP, McKenna RJ, Jr., Sharafkhaneh A. Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(4):416-20.
88. Garner J, Kemp SV, Toma TP, Hansell DM, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS. Survival after Endobronchial Valve Placement for Emphysema: A 10-Year Follow-up Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(4):519-21.
89. Gompelmann D, Benjamin N, Kontogianni K, Herth F, Heussel CP, Hoffmann H, Eberhardt R. Clinical and radiological outcome following pneumothorax after endoscopic lung volume reduction with valves. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2016;11:3093-9.
90. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G, Group VSR. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med.* 2010;363(13):1233-44.
91. van Agteren JE, Hnin K, Grosser D, Carson KV, Smith BJ. Bronchoscopic lung volume reduction procedures for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2:CD012158.
92. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2325-35.
93. Aljuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *J Appl Physiol (1985).* 2009;106(3):774-83.
94. Shah PL, Herth FJ. Dynamic expiratory airway collapse and evaluation of collateral ventilation with Chartis. *Thorax.* 2014;69(3):290-1.
95. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJ, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology.* 2014;19(4):524-30.
96. Tian Q, Qi F, An Y, Liu XC, Chen LA. Using the Chartis system to selectively target a lung segment with a persistent air leak. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1461-3.

97. Votruba J, Collins J, Herth FJ. Successful treatment of ventilator dependent emphysema with Chartis treatment planning and endobronchial valves. *Int J Surg Case Rep.* 2011;2(8):285-7.
98. Deslee G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, Kessler R, Jounieaux V, Thiberville L, Leroy S, Marceau A, Laroumagne S, Mallet JP, Dukic S, Barbe C, Bulsei J, Jolly D, Durand-Zaleski I, Marquette CH, Group RS. Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(2):175-84.
99. Slebos DJ, Klooster K, Ernst A, Herth FJF, Kerstjens HAM. Bronchoscopic lung volume reduction coil treatment of patients with severe heterogeneous emphysema. *Chest.* 2012;142(3):574-82.
100. Herth FJ, Eberhard R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Thorax.* 2010;4(4):225-31.
101. Dutau H, Bourru D, Guinde J, Laroumagne S, Deslee G, Astoul P. Successful Late Removal of Endobronchial Coils. *Chest.* 2016;150(6):e143-e5.
102. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Endoscopic lung volume reduction. A European perspective. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(6):657-66.
103. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(6):1993-8.
104. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth FJ. Technology update: bronchoscopic thermal vapor ablation for managing severe emphysema. *Med Devices (Auckl).* 2014;7:335-41.
105. Marchand E, Gayan-Ramirez G, De Leyn P, Decramer M. Physiological basis of improvement after lung volume reduction surgery for severe emphysema: where are we? *Eur Respir J.* 1999;13(3):686-96.
106. Bennett DT, Zamora M, Reece TB, Mitchell JD, Cleveland JC, Jr., Grover FL, Babu AN, Meguid RA, Fullerton DA, Weyant MJ. Continued Utility of Single-Lung Transplantation in Select Populations: Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(2):437-42.
107. Ceron Navarro J, de Aguiar Quevedo K, Jorda Aragon C, Penalver Cuesta JC, Mancheno Franch N, Vera Sempere F, Padilla Alarcon J. [Perioperative mortality

- of lung transplantation in chronic obstructive pulmonary disease]. *Med Clin (Barc)*. 2016;146(12):519-24.
108. Hadjiliadis D, Angel LF. Controversies in lung transplantation: are two lungs better than one? *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27(5):561-6.
 109. Thabut G, Christie JD, Ravaud P, Castier Y, Brugiere O, Fournier M, Mal H, Leseche G, Porcher R. Survival after bilateral versus single lung transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease: a retrospective analysis of registry data. *Lancet*. 2008;371(9614):744-51.
 110. Marchetti N, Criner GJ. Surgical Approaches to Treating Emphysema: Lung Volume Reduction Surgery, Bullectomy, and Lung Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015;36(4):592-608.
 111. Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient work-up for bullectomy. *Chest Surg Clin N Am*. 1995;5(4):717-34.
 112. Slebos DJ, Cicienia J, Sciurba FC, Criner GJ, Hartman JE, Garner J, Deslee G, Delage A, Jantz M, Marquette CH, Strange C, Hatipoglu U, Mehta AC, LaPrad AS, Schmid-Bindert G, Herth FJF, Shah PL, Group RS. Predictors of Response to Endobronchial Coil Therapy in Patients With Advanced Emphysema. *Chest*. 2019;155(5):928-37.
 113. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
 114. Langhammer A, Johnsen R, Gulsvik A, Holmen TL, Bjermer L. Sex differences in lung vulnerability to tobacco smoking. *Eur Respir J*. 2003;21(6):1017-23.
 115. Worth H, Buhl R, Criece CP, Kardos P, Mailander C, Vogelmeier C. The 'real-life' COPD patient in Germany: The DACCORD study. *Respir Med*. 2016;111:64-71.
 116. Smith BM, Austin JH, Newell JD, Jr., D'Souza BM, Rozenshtein A, Hoffman EA, Ahmed F, Barr RG. Pulmonary emphysema subtypes on computed tomography: the MESA COPD study. *Am J Med*. 2014;127(1):94 e7-23.
 117. Mair G, Miller JJ, McAllister D, Maclay J, Connell M, Murchison JT, MacNee W. Computed tomographic emphysema distribution: relationship to clinical features in a cohort of smokers. *Eur Respir J*. 2009;33(3):536-42.
 118. de Torres JP, Bastarrika G, Zagaceta J, Saiz-Mendiguren R, Alcaide AB, Seijo LM, Montes U, Campo A, Zulueta JJ. Emphysema presence, severity, and distribution has little impact on the clinical presentation of a cohort of patients with mild to moderate COPD. *Chest*. 2011;139(1):36-42.

119. Wang G, Wang L, Ma Z, Zhang C, Deng K. Quantitative emphysema assessment of pulmonary function impairment by computed tomography in chronic obstructive pulmonary disease. *J Comput Assist Tomogr.* 2015;39(2):171-5.
120. Yamashiro T, Moriya H, Matsuoka S, Nagatani Y, Tsubakimoto M, Tsuchiya N, Murayama S. Asynchrony in respiratory movements between the pulmonary lobes in patients with COPD: continuous measurement of lung density by 4-dimensional dynamic-ventilation CT. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:2101-9.
121. Paoletti M, Cestelli L, Bigazzi F, Camiciottoli G, Pistolesi M. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Pulmonary Function and CT Lung Attenuation Do Not Show Linear Correlation. *Radiology.* 2015;276(2):571-8.
122. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *European Respiratory Journal.* 1999;13(1):197-205.
123. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the Normal Maximal Expiratory Flow-Volume Curve with Growth and Aging. *American Review of Respiratory Disease.* 1983;127(6):725-34.
124. Divo MJ, Cabrera C, Casanova C, Marin JM, Pinto-Plata VM, de-Torres JP, Zulueta J, Zagaceta J, Sanchez-Salcedo P, Berto J, Cote C, Celli BR. Comorbidity Distribution, Clinical Expression and Survival in COPD Patients with Different Body Mass Index. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2014;1(2):229-38.
125. Wu Z, Yang D, Ge Z, Yan M, Wu N, Liu Y. Body mass index of patients with chronic obstructive pulmonary disease is associated with pulmonary function and exacerbations: a retrospective real world research. *J Thorac Dis.* 2018;10(8):5086-99.
126. Sun Y, Milne S, Jaw JE, Yang CX, Xu F, Li X, Obeidat M, Sin DD. BMI is associated with FEV1 decline in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis of clinical trials. *Respir Res.* 2019;20(1):236.
127. Agustí AG, Noguera A, Saucedo J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2003;21(2):347-60.
128. Agustí AG, Saucedo J, Miralles C, Gomez C, Togores B, Sala E, Batle S, Busquets X. Skeletal muscle apoptosis and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(4):485-9.
129. Schols AM, Soeters PB, Dingemans AM, Mostert R, Frantzen PJ, Wouters EF. Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(5):1151-6.

130. Sergi G, Coin A, Marin S, Vianello A, Manzan A, Peruzza S, Inelmen EM, Busetto L, Mulone S, Enzi G. Body composition and resting energy expenditure in elderly male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2006;100(11):1918-24.
131. McDonald MN, Wouters EFM, Rutten E, Casaburi R, Rennard SI, Lomas DA, Bamman M, Celli B, Agusti A, Tal-Singer R, Hersh CP, Dransfield M, Silverman EK. It's more than low BMI: prevalence of cachexia and associated mortality in COPD. *Respir Res.* 2019;20(1):100.
132. Stratelis G, Fransson SG, Schmekel B, Jakobsson P, Molstad S. High prevalence of emphysema and its association with BMI: a study of smokers with normal spirometry. *Scand J Prim Health Care.* 2008;26(4):241-7.
133. de Torres JP, Cote CG, Lopez MV, Casanova C, Diaz O, Marin JM, Pinto-Plata V, de Oca MM, Nekach H, Dordelly LJ, Aguirre-Jaime A, Celli BR. Sex differences in mortality in patients with COPD. *Eur Respir J.* 2009;33(3):528-35.
134. Gu S, Deng X, Li Q, Sun X, Xu J, Li H. Gender differences of chronic obstructive pulmonary disease associated with manifestations on HRCT. *Clin Respir J.* 2017;11(1):28-35.
135. Rahmanian SD, Wood KL, Lin S, King MA, Horne A, Yang S, Wu HM, Diaz PT. Gender Differences in Pulmonary Function, Respiratory Symptoms, and Macrophage Proteomics among HIV-Infected Smokers. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:613689.
136. Martinez FJ, Curtis JL, Sciruba F, Mumford J, Giardino ND, Weinmann G, Kazerooni E, Murray S, Criner GJ, Sin DD, Hogg J, Ries AL, Han M, Fishman AP, Make B, Hoffman EA, Mohsenifar Z, Wise R, National Emphysema Treatment Trial Research G. Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(3):243-52.
137. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, Washko G, Regan EA, Crapo JD, Silverman EK, DeMeo DL, Investigators CO. Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(4):414-20.
138. Egana I, Kaito H, Nitzsche A, Becker L, Ballester-Lopez C, Niaudet C, Petkova M, Liu W, Vanlandewijck M, Vernaleken A, Klopstock T, Fuchs H, Gailus-Durner V, de Angelis MH, Rask-Andersen H, Johansson HJ, Lehtio J, He LQ, Yildirim AO,

Hellstrom M, Consortium GMC. Female mice lacking Pald1 exhibit endothelial cell apoptosis and emphysema. *Sci Rep-Uk*. 2017;7.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stefan Kühne, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Analyse lungenfunktioneller und computertomographisch-struktureller Befunde von Patienten mit ausgeprägter COPD im Hinblick auf bronchoskopische Lungenvolumenreduktion“

“Using pulmonary function testing and computed tomography to assess bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors;

www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Posterbeiträge:

Kühne, S., Hoffmann, P., Hoffmann, C., Lassen-Schmidt, B., Rott, C., Witt, C., Liebers, U. **Phenotyping emphysema – are there gender aspects?** European Respiratory Journal 2019; 54. European Respiratory Society, International Congress Madrid 2019, September 28 – October 2, 2019.

Kühne, S., Hoffmann, P., Hoffmann, C., Rott, C., Witt, C., Liebers, U.; **Genderspezifische Aspekte in der Emphysemdiagnostik;** Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. März 2020, Leipzig

Danksagung

Hier möchte ich mich gerne bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Christian Witt für die Überlassung des Themas und die fortwährende gute Betreuung bedanken. Ihm sage ich Danke für die sehr gute wissenschaftliche Begleitung und die permanente Unterstützung.

Meiner Betreuerin Frau Dr. Uta Liebers möchte ich hier ganz besonders Danke sagen. Frau Dr. Liebers schaffte es, mich beständig zu fördern und eine Begeisterung für die Pneumologie in mir zu wecken. Sie war immer ansprechbar und für Nachfragen zu erreichen. Vielen Dank für die sehr gute Betreuung.

Auch danken möchte ich gerne Herrn Prof. Dr. Oestmann, für die Unterstützung bei der Bereitstellung der CT-Datensätze.

Frau Dr. Christina Hoffmann und Herrn Dr. Peter Hoffmann möchte ich hier ganz herzlich Danke sagen. Mit deren Hilfe war es mir möglich, diese Arbeit zu einem Erfolg werden zu lassen. Beide unterstützten mich im Bereich der Statistik und bei sämtlichen wissenschaftlichen Fragestellungen.

Eine große Arbeit leisteten die MTA Frau Katrin Lange-Astalosch und Frau Christine Naedler. Sie unterstützten bei der Akquise von Lungenfunktionsbefunden und der Bereitstellung der EDV-Daten.

Zum Schluss bedanke ich mich bei meiner Lebenspartnerin Romy Legler und unseren drei Kindern Nele, Clara und Linus. Für mich war meine Familie immer ein wichtiger Halt auf dem Weg zur Promotion. Danke, dass es euch gibt.