
Aus den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting

Klinik für Pneumologie

Chefarzt: Prof. Dr. med. Karl Häußinger

**Endoskopische Lungen-Volumenreduktion bei Patienten
mit COPD an der Pneumologischen Klinik Gauting**

Erste klinische Erfahrungen - Methodischer Überblick

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnheilkunde
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilian - Universität zu München

vorgelegt von
Nikolaus Treugut

aus
München

2010

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. K. Häußinger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christian Graeb

Betreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. W. Gesierich

Dekan: Prof. Dr. med. Dr.h.c. M. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2010

	Seite
1. Einleitung	6
1.1. Definition COPD.....	6
1.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Symptomatologie.....	8
1.3 Epidemiologie.....	12
1.4 Diagnostik.....	13
1.4.1 Anamnese.....	14
1.4.2 Körperliche Untersuchung.....	14
1.4.3 Lungenfunktionsdiagnostik.....	14
1.4.4 Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren.....	15
1.4.5 Blutgasanalyse.....	15
1.4.6 CO-Diffusionskapazität (DCO).....	15
1.4.7 Belastungstests.....	16
1.4.8 Röntgenaufnahme der Thoraxorgane.....	17
1.4.9 Computertomographie des Thorax.....	17
1.4.10 Zusammenfassung Diagnostik.....	17
1.5 Therapie der COPD.....	18
1.5.1 Medikamentöse Therapie.....	19
1.5.2 Physikalische Therapie.....	20
1.5.3 Operative Therapie.....	22
2. Zielsetzung	24
2.1 Background.....	24
2.2 Ziele.....	24
3. Methodik	25
3.1 Patientenkollektiv.....	25
3.1.1 Alter, Geschlecht.....	25
3.1.2 Klinisches Beschwerdebild.....	25
3.1.3 Lungenfunktion/Blutgase/Belastung.....	26
3.1.4 Röntgenuntersuchung.....	28
3.2 Technisch-methodische Grundlagen.....	29
3.2.1 Lungenfunktionsdiagnostik.....	29
3.2.2 Bronchoskopie.....	31
3.2.3 Ventiltypen.....	32
3.2.4 Ventillokalisierung/Implantationsort.....	37

4. Ergebnisse	39
4.1 Akute Ergebnisse (im Mittel nach 14 Tagen).....	39
4.1.1. Technik.....	39
4.1.2 Symptome.....	39
4.1.3 Röntgen.....	40
4.1.4 Lungenfunktion/Blutgase/Belastung.....	40
4.1.5 Komplikationen.....	41
4.2 Langzeitergebnisse (im Mittel nach 80 Tagen).....	42
4.2.1 Technik.....	42
4.2.2 Symptome.....	42
4.2.3 Röntgen.....	42
4.2.4 Lungenfunktion/Blutgase/Belastung.....	43
4.2.5 Komplikationen.....	47
4.3 Kasuistik.....	47
4.3.1 Anamnese.....	47
4.3.2 Klinische Befunde/Röntgen.....	48
4.3.3 Diagnose.....	50
4.3.4 Therapie.....	50
4.3.5 Ergebnisse.....	51
4.3.6 Verlauf.....	52
5. Diskussion	53
5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse.....	53
5.2 COPD-Krankheitsbild - eine Übersicht.....	54
5.3 Therapie.....	55
5.3.1 Bisherige Therapieverfahren.....	55
5.3.1.1 Nicht-invasiv: medikamentös, physikalisch, Sauerstoff.....	55
5.3.1.2 Invasiv: Chirurgie (NETT-Studie), Lungentransplantation.....	56
5.3.2 Neue Therapieverfahren.....	61
5.3.2.1 Neues nicht-invasives Verfahren: pulmonale Rehabilitation.....	61
5.3.2.2 Neue invasive Verfahren.....	62
5.4 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen.....	62
5.4.1 Grundlagen	62
5.4.2 Geschichte.....	63
5.4.3 Ergebnisse in der Literatur.....	64
5.4.4 Diskussion der eigenen Ergebnisse mit der Literatur.....	70

5.5 Endoskopische Methoden in Entwicklung.....	72
5.5.1 Lungenvolumenreduktion durch Spiralen.....	72
5.5.2 Lungenvolumenreduktion mit Hydrogelschaum.....	73
5.5.3 Lungenvolumenreduktion durch Vaporablation.....	74
5.5.4 Einlage von Atemwegsbybypassstents.....	74
5.5.5 Blockade durch Biomaterialien.....	75
5.5.6 Blockade durch Verschlussstents.....	75
5.5.7 Chartis-System.....	76
5.6 Ausblick/Perspektiven.....	78
6. Zusammenfassung.....	80
7. Abkürzungen.....	82
8. Anhang.....	83
9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen.....	86
10. Literaturangaben.....	88
11. Danksagung.....	94

1. Einleitung

1.1 Definition COPD

COPD - *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* - bezeichnet als Sammelbegriff eine Gruppe von Krankheiten, die durch Husten, vermehrten Auswurf und Atemnot bei Belastung gekennzeichnet sind. In erster Linie sind die *chronisch-obstruktive Bronchitis* und das *Lungenemphysem* zu nennen. Beide Krankheitsbilder sind dadurch gekennzeichnet, dass vor allem die Ausatmung behindert ist [1].

Die COPD ist durch eine Atemwegsobstruktion charakterisiert, die *nicht vollständig reversibel* und *progredient* ist. Sie ist assoziiert mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die durch Partikel und Gase ausgelöst und in Europa in erster Linie durch Zigarettenrauch verursacht wird. Die COPD betrifft nicht nur die Lunge, sondern hat auch signifikante extrapulmonale Auswirkungen (Herz- und Kreislauf, Skelettmuskulatur, Skelettsystem, Psyche, Stoffwechsel), die zum Schweregrad der Erkrankung beitragen können. Abzugrenzen sind von der COPD andere Erkrankungen mit Atemwegsobstruktion: Asthma, Mukoviszidose, Bronchiektasie, Bronchiolitis obliterans, diffuse Lungenparenchymerkrankungen mit Obstruktion [2]. Abbildung 1.1 zeigt die COPD-Klassifikation nach ICD-10.

Klassifikation nach ICD-10	
J44.0	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Infektion der unteren Atemwege
J44.1	Chronische obstruktive Lungenkrankheit mit akuter Exazerbation, nicht näher bezeichnet
J44.8	Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit Chronische Bronchitis: asthmatisch (obstruktiv) – emphysematös – obstruktiv
J44.9	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet

ICD-10 online (WHO-Version 2006) 

Abbildung 1.1:

COPD-Klassifikation nach ICD-10

Eine **chronische Bronchitis** liegt dann vor, wenn Husten und Auswurf über wenigstens 3 Monate in mindestens 2 aufeinander folgenden Jahren bestehen [3].

Nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) lässt sich eine Schweregradeinteilung der COPD vornehmen, die als Orientierungshilfe für ein adäquates

Management genutzt werden kann [4,5]. Sie stützt sich überwiegend auf Parameter der Lungenfunktion, aber auch klinischer Symptome (Abb. 1.2).

Schweregrad	Kriterien
IV (sehr schwer)	– $FEV_1 \leq 30\%$ Soll, $FEV_1/VK < 70\%$ oder – $FEV_1 < 50\%$ Soll plus chronische respiratorische Insuffizienz
III (schwer)	– 30% Soll $< FEV_1 < 50\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ – mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
II (mittel)	– 50% Soll $\leq FEV_1 < 80\%$ Soll, $FEV_1/VC < 70\%$ – mit/ohne chronische Symptome (Husten, Auswurf, Dyspnoe)
I (leicht)	– $FEV_1 \geq 80\%$ Soll, $FEV_1/VK < 70\%$ – mit/ohne Symptomatik (Husten, Auswurf)

Abbildung 1.2:

Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD

Das **Lungenemphysem** wird pathophysiologisch-anatomisch definiert als irreversible Erweiterung und Destruktion der Lufträume distal der terminalen Bronchiolen [6]. Die Gasaustauschfläche sowie die Elastizität sind vermindert.

Folgende Einteilung des Lungenemphysems ist möglich [7]: Das **Altersemphysem** wird auch als primär atrophisches Emphysem bezeichnet. Ein **sekundäres Emphysem** entsteht als Folge einer zugrundeliegenden Störung. Dabei unterscheidet man das **zentrilobuläre (zentroazinäre)** und das panlobuläre Emphysem. Letzteres entsteht typischerweise aus einer chronisch obstruktiven Bronchitis. Dieser Typ ist hauptsächlich in den Oberlappen der Lunge zu finden. Dabei sind zunächst die Bronchioli respiratorii, später auch die Bronchioli terminales und die Azini selbst betroffen.

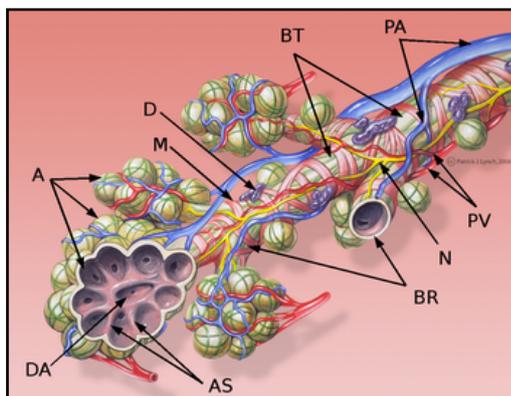


Abbildung 1.3:

Anatomie des Bronchus

A: Alveolen, BT: Bronchiolus terminalis, BR: Bronchioli respiratorii, DA: Ductus alveolaris

Das **panlobuläre (panazinäre)** Emphysem betrifft typischerweise die Azini (bestehend aus Alveolen und Ductus alveolares) und erst später die Bronchioli respiratorii und die Bronchioli terminales (Abb. 1.3). Hauptgrund für die Entstehung ist der vererbte *Mangel des Enzyms Alpha-1-Antitrypsin*. Dieses Enzym schützt die Lunge vor Proteasen, die das Gewebe angreifen können. Wenn die Alveolarsepten einreißen können die Emphysemblasen konfluieren. Es bildet sich bei weiterer Progredienz ein bullöses

Emphysem aus. Klinisch-morphologisch unterscheidet man darüber hinaus: das **Narbenemphysem** - dabei kommt es zu einer Ausweitung von Lungengewebe in der Umgebung schrumpfender Lungenbezirke und das **Überdehnungsemphysem** - dieses kann sich z. B. nach einer Teil-Resektion der Lunge durch Ausdehnung der Restlunge entwickeln.

Radiologisch gibt es zwei pathomorphologische Typen des Emphysems, die sich im CT voneinander abgrenzen lassen. Das **homogene Emphysem** ist gleichmäßig, meist kleinblasig über die gesamte Lunge verteilt. Das **heterogene Emphysem** tritt lokalisiert auf mit Betonung einzelner Bereiche, z.B. dem Ober- oder Unterlappen der Lunge. Der betroffene Bereich ist überwiegend groß bullös (Abb.1.4).

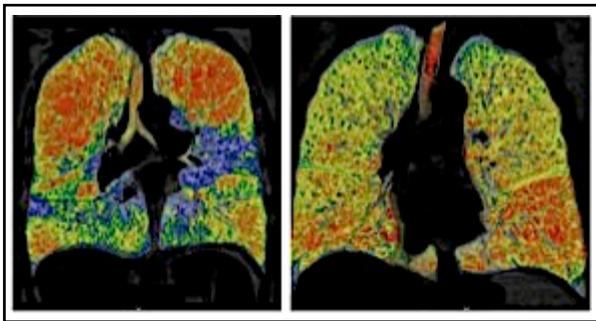


Abbildung 1.4:

Kombinationsdarstellung CT mit Szintigraphie: Heterogenes und homogenes Emphysem; links: heterogen, rechts: homogen

1.2 Ätiologie, Pathophysiologie, Symptomatologie

Pathophysiologisch sind drei Krankheitsbilder für die Entstehung einer COPD verantwortlich: die *chronische Bronchitis*, die *chronische Bronchiolitis* und das *Lungenemphysem*. Gemeinsame Charakteristik ist die chronische Entzündung, die zu einer Einengung der Atemwege führt (Bronchialobstruktion). Sowohl endogene als auch exogene Faktoren spielen hierbei isoliert oder in Wechselwirkung eine Rolle (Abb. 1.5) [9].

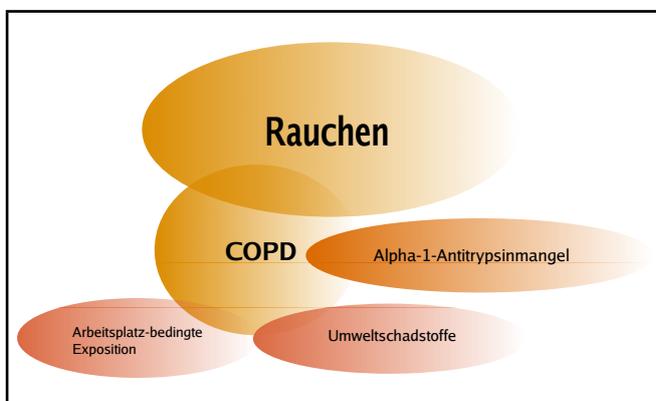


Abbildung 1.5:

Ursachen für die Entstehung der COPD

Nahezu alle COPD-Patienten sind Raucher, ehemalige Raucher oder dem Passivrauchen ausgesetzte Menschen [10,11,12,13,14,15]. Zigarettenrauch, Stäube oder andere inhalative Noxen führen zu einer Aktivierung von Makrophagen und T-Helferzellen. Diese setzen verschiedene Mediatoren frei. Infolge wandern neutrophile Granulozyten in großer Zahl in die Bronchialschleimhaut ein. Diese können zusammen mit den Makrophagen die chronische Entzündung initiieren und bei einem Teil der Patienten proteolytische Enzyme freisetzen, die entscheidend zur Zerstörung der Lungenmatrix beitragen können. Dieser Prozess wird dadurch begünstigt, dass bei diesen Patienten auch die Antiproteasen, die die Wirkung der Proteasen neutralisieren können, durch Zigarettenrauch inaktiviert werden - es entsteht eine Proteasen/Antiproteasen-Imbalance und in Folge dessen ein Emphysem. Darüber hinaus kommt es auch zu einer Oxidanzien/Antioxidanzien-Imbalance. Die neutrophilen Granulozyten setzen Oxidanzien frei. Die antioxidative Kapazität des Körpers kann im Falle einer Lungenschädigung jedoch schnell erschöpft werden. Die Folgen sind schwere strukturelle Schäden an Proteinen, Lipiden und Nukleinsäuren. Zudem wirken die Oxidanzien chemotaktisch auf neutrophile Granulozyten - dies könnte ein wichtiger Mechanismus für die beobachtete, chronisch persistierende Entzündung in den Atemwegen sein.

Weitere Faktoren sind: genetische Prädisposition (z.B. Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel [16]), bronchiale Hyperreaktivität [17], Störungen des Lungenwachstums [18], berufsbedingte Stäube und allgemeine Luftverschmutzung [19, 20] sowie häufige Atemwegsinfektionen in der Kindheit [20].

Morpho-histologisch lässt sich für die chronische Bronchitis folgende Einteilung vornehmen [9]:

- Katharrhalische Bronchitis:

gekennzeichnet durch eine Hypertrophie der Schleimdrüsen, Zunahme der Becherzellen, vermehrte Sekretion zähen Schleims, spärliche entzündliche Infiltrate

- Chronische intramurale Bronchitis:

zusätzlich wechselnd dichte lymphoplasmazelluläre Schleimhautinfiltration, besonders in der Tunica propria, entstanden durch sekundäre bakterielle Infektionen.

- Chronisch hypertrophische Bronchitis:

z.T. polypöse Verdickung der Schleimhaut mit dichten Ansammlungen von Lymphozyten, Plasmazellen und Granulozyten, vereinzelt Lymphfollikel, entstanden durch rezidivierende bakterielle Infektionen.

- Chronische destruktive Bronchitis:

ausgedehnte Wandvernarbungen mit Untergang von Muskelzellen, Atrophie und Wandschwächung, Reduzierung der Schleimdrüsen, vorwiegend plasmazelluläre Infiltration, Epithelmetaplasie als Folge jahrelanger chronischer Entzündung.

All diese Erscheinungsformen können zur Entstehung eines **Lungenemphysems** beitragen bei dem es zu einer Auflösung der Alveolarstruktur kommt. Die Wände der Lungenbläschen werden irreversibel durch körpereigene Elastasen im Rahmen der Entzündungsreaktion zerstört, wodurch die Bläschenstruktur verloren geht und stattdessen vergrößerte Lungenblasen entstehen. Dies führt zu einer Erschlaffung der Lunge im betroffenen Bereich. Gleichzeitig kommt es zu einer Verminderung der Gasaustauschfläche. Die Elastizität der Lunge nimmt ab, sodass sich die Lungenblasen nicht mehr selbst entleeren können. Eine Überblähung der Lunge ist die Folge, was vor allem bei körperlicher Anstrengung zu vermehrter Atemnot führt, weil sich der Patient sozusagen „aufpumpt“. Die eingeatmete Luft kann nicht mehr vollständig ausgeatmet werden.

Daraus resultiert zunächst eine chronische Atemnot bei Belastung, aus der mit der Zeit eine Ruhedyspnoe entstehen kann. Der verminderte Sauerstoffgehalt des Blutes zeigt sich eventuell durch bläulich-rote Verfärbung (Zyanose) der Lippen, Finger- und Zehenspitzen. Im ausgeprägten Stadium kann eine Kerze aus ca. 15 cm Entfernung nicht mehr ausgeblasen werden. Der Brustkorbumfang nimmt zu (Fassthorax).

Die belastungsbedingte Überblähung der Lunge wird unter dem Begriff „**dynamische Überblähung**“ zusammengefasst.: Im Rahmen einer unphysiologischen atemmechanischen Belastung einer forcierten Expiration (z.B. Tiffeneau-Test) kommt es vorübergehend zur Erhöhung der Atemmittellage (=Erhöhung der funktionellen Residualkapazität=FRC=ITGV=Restluft). Der pathophysiologische Mechanismus der dynamischen Überblähung ist folgender:

Beim Lungengesunden verhindern die elastischen Fasern des Lungeninterstitiums, dass sich die expiratorische Verkleinerung des Thorax auf die Bronchien überträgt, das heißt, ihr Durchmesser verändert sich trotz der intrathorakalen Druckerhöhung *nicht*. Im Fall der Zerstörung elastischer Fasern beim Lungenemphysem führt jedoch der erhöhte intrathorakale Druck expiratorisch zu einem *Bronchialkollaps*, vor allem, wenn forciert ausgeatmet wird wie bei körperlicher Anstrengung. Infolgedessen kann die distal von den multiplen funktionellen Bronchialstenosen gelegene Luft während dieser einen forcierten Expiration nicht mehr abgeatmet werden.

Man spricht von gefesselter Luft bzw. «trapped air» [21]. Erst nach mehreren nicht forcierten Atemzügen bzw. nach Gabe eines inhalativen Bronchodilatators sinkt die Atemmittellage allmählich wieder auf das Ausgangsniveau.

Bei Patienten mit schwergradiger COPD und Lungenemphysem nimmt der Atemwegswiderstand durch den Bronchialkollaps im Rahmen einer forcierten Ausatmung zu. Parallel hierzu sinken die peripheren Atemflüsse. Dies hat zur Folge, dass die expiratorischen peripheren Atemflüsse bei Ruheatmung größer sind als während des forcierten Tiffeneau-Manövers. Schon die Ruheatmung ist dann mit einer gesteigerten Atemarbeit verbunden [22]. Die Belastungsdyspnoe steigt als Konsequenz.

Therapeutisch lässt sich durch den Einsatz der Lippenbremse (Ausatmen gegen den Widerstand der gespitzten Lippen) Erleichterung schaffen. Die Lippenbremse führt zu einer Erhöhung des intrabronchialen Drucks, was dem expiratorischen Kollaps der Bronchien bei forcierter Atmung entgegenwirkt [21].

Die wichtigsten Symptome der COPD sind Husten, Auswurf und Atemnot (AHA-Symptome). Der Husten besteht seit Monaten oder Jahren, ist meist morgens nach dem Aufstehen am heftigsten und im Herbst und Winter stärker als im Rest des Jahres. Das Sputum ist meist bräunlich bis blutig und wird morgens relativ leicht abgehustet. Beim Emphysem ist der Auswurf gering [23].

Schwere Formen einer COPD lassen sich häufig in zwei charakteristische klinische Erscheinungsformen einteilen:

- Beim *Blue Bloater* („blauer Aufgedunsener“) handelt es sich um die schwere Form einer COPD, die auf dem Boden einer chronischen (obstruktiven) Bronchitis entstehen kann. Diese Patienten haben meist Übergewicht und leiden unter Husten mit wechselnd viel Auswurf. Trotz einer ausgeprägten Zyanose mit hochgradigem Sauerstoffmangel (Hypoxie) und Anreicherung von Kohlendioxid im Blut (Hyperkapnie) ist die Atemnot eher gering ausgeprägt. Auf den Sauerstoffmangel reagiert der „Blue Bloater“ mittels vermehrter Bildung roter Blutkörperchen (Polyglobulie).
- Beim *Pink Puffer* („rosa Schnaufer“) handelt es sich um einen Typ des Lungenemphysematikers mit asthenischem Konstitutionstyp (hervorgerufen durch ständig vermehrte Muskelarbeit der Atemmuskulatur), starker Dyspnoe und eher trockenem Husten. Die Patienten haben eine allenfalls leichte Zyanose, da kein oder ein nur geringgradiger Sauerstoffmangel besteht. Nur selten (Spätstadium) findet sich eine Anreicherung von Kohlendioxid im Blut (Hyperkapnie).

Der Krankheitsverlauf der COPD ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion und eine zunehmende Beeinträchtigung des Befindens, der Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität gekennzeichnet, insbesondere hervorgerufen durch rezidivierende Exazerbationen und zunehmende Auswirkungen auf andere Organe [24].

Auf zellulärer Ebene findet sich bei der COPD vor allem eine Vermehrung von T-Lymphozyten, neutrophilen Granulozyten und Makrophagen. Insbesondere ist die Zahl der CD8-positiven Lymphozyten erhöht, die in direkte Verbindung mit der Verschlechterung der Lungenfunktion gebracht wird. Durch obige und weitere zirkulierende proinflammatorische, entzündungsfördernde Mediatoren und durch neurohumorale Aktivierung kommt es zu Schädigungen auch extrapulmonaler Organe.

In letzter Zeit wurde zunehmend erkannt, dass die COPD nicht nur eine Erkrankung der Lunge und der Atemwege ist. Pathophysiologisch und klinisch betrifft sie vielmehr eine Reihe anderer Organe bzw. Organsysteme wie Herz, Muskeln, Blutgefäße und Knochen [25].

Zusammenfassend ist die COPD eine multikausale Lungenerkrankung mit Auswirkungen auf zahlreiche Organsysteme. Die kardiovaskulären Reserven des Herz-Kreislauf-Systems nehmen ab, im Spätstadium kommt es zu einer (Rechts-)Herzbelastung. Die Muskulatur reagiert mit einem Abfall der Atemmuskelfunktion sowie verminderter Leistungsfähigkeit in der Peripherie und im Skelettsystem entwickelt sich eine Osteoporose, die nicht nur auf Immobilisation beruht sondern vor allem durch von der COPD ausgehende generalisierte Entzündungsvorgänge verstärkt wird. Über die generalisierten organischen „Fernwirkungen“ der COPD hinaus kommt es zu Störungen im ZNS, die sich durch Depression, Angst und psychogen initiierte Dyspnoe manifestieren.

1.3 Epidemiologie

Valide Angaben zur Prävalenz der COPD in **Deutschland** liegen gegenwärtig noch nicht in publizierter Form vor. Die Prävalenz der chronischen Bronchitis wird bei der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland auf 10-15% [26] geschätzt. Der Anteil der chronisch obstruktiven Bronchitis - Husten, Auswurf und Atemwegsobstruktion - an der Gesamtprävalenz ist nicht genau bekannt. In einer Querschnittstudie in Allgemeinarztpraxen an fast 5000 Patienten ergab sich eine relevante Atemstörung in 12-18% der Fälle. Wenigstens ein Drittel aller die Praxen Aufsuchenden hatte eine asymptotische obstruktive Ventilationsstörung.

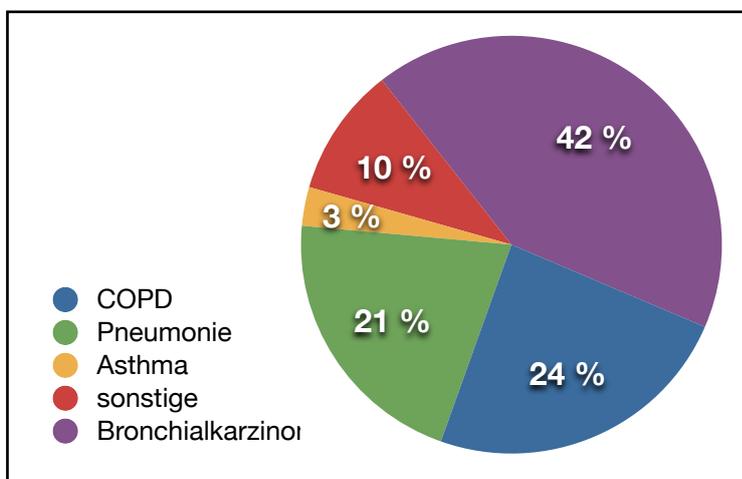


Abbildung 1.6:

COPD-Anteil an pulmonalen Todesursachen in Deutschland

In Deutschland leiden rund 400 000 Menschen an einem Emphysem. Ein genetisch determinierter Mangel an Alpha-1-Antitrypsin tritt in Europa in einem Verhältnis von 1:2000-7000 Einwohner auf [26]. In Deutschland nimmt der Anteil der COPD-Patienten an der Gesamtheit der Verstorbenen mit 2,3% den 7. Rang ein, an pulmonalen Todesursachen mit 24% den zweiten Rang (Abb. 1.6).

Noch häufiger zum Tode führende Krankheiten sind die chronisch ischämische Herzkrankheit, akuter Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, sowie bösartige Neubildungen von Lunge und Dickdarm (Stand 2002;[26]).

Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache. Für die nächsten Jahrzehnte ist ein weiterer Anstieg von Prävalenz, Morbidität und Mortalität zu erwarten so dass die COPD im Jahre 2020 unter den häufigsten Todesursachen auf den 3. Platz vorrücken wird [27,28].

1.4 Diagnostik

Die Diagnose COPD ist bei allen Patienten mit Husten, Auswurf, Atemnot und/oder Vorhandensein typischer Risikofaktoren in Erwägung zu ziehen. Die Diagnose wird auf der Basis der Leitsätze der deutschen Atemwegliga durch den Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion gesichert. Diese umfassen folgende wichtige Punkte [24]:

1. Die Diagnose der COPD basiert auf der Angabe charakteristischer Symptome, dem Vorliegen von Risikofaktoren und dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion. *Wichtigster Risikofaktor in Deutschland ist das **Zigarettenrauchen**.*
2. Bei Patienten mit chronischem Husten und Auswurf sollte eine Lungenfunktionsprüfung durchgeführt werden, auch dann, wenn sie keine Atemnot verspüren.
3. Für die Diagnosestellung und für die Abschätzung des Schweregrades ist die Spirometrie die am besten validierte lungenfunktionsanalytische Methode.
4. Zur weiteren Differenzierung der Atemnot sowie zur Differenzierung von chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem haben sich die Ganzkörperplethysmographie sowie die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität bewährt. Bei allen Patienten mit einer ausgeprägten Belastungsdyspnoe, stark eingeschränkter FEV1 oder klinischen Zeichen einer Rechtsherzbelastung sollten eine Bestimmung der 6-Minuten-Gehstrecke sowie eine Blutgasanalyse in Ruhe und ggf. unter körperlicher Belastung durchgeführt werden.

Zur Sicherung der Diagnose dienen folgende Untersuchungsmethoden:

1.4.1 Anamnese

Chronischer Husten ist oft das Initialsymptom der COPD [29].

Häufig suchen Patienten aber erst wegen Atemnot, die sich zunächst unter starker, bei Progression der Krankheit auch unter geringer Belastung bemerkbar macht, den Arzt auf.

Im Rahmen der Fragestellung muss die Anamnese folgende weitere Punkte eruieren: Exposition gegenüber Tabakrauch, Asthma/Atemwegsinfekte, Familien- und Berufsanamnese, körperliche Belastbarkeit, Verlauf und Intensität der Symptomatik, Komorbidität (Herzerkrankungen...) sowie Störungen der Atmung im Schlaf.

1.4.2. Körperliche Untersuchung

Bei einer COPD milderer Grades (Grad I und II) können die körperlichen Untersuchungsbefunde unauffällig sein. Beim Grad III (mittelschwer) bestehen häufig als Zeichen der Obstruktion verlängertes Expirium, Giemen, Pfeifen und Brummen. Aufgrund der Lungenüberblähung steht das Zwerchfell relativ tief, der Klopfeschall ist hypersonor.

Der Patient mit COPD Grad IV weist folgende Symptome auf:

- Zeichen der chronischen Lungenüberblähung mit abgeschwächtem Atemgeräusch, leisen Herztönen, Fassthorax und inspiratorischen Einziehungen im Bereich der Flanken,
- pfeifende Atemgeräusche, insbesondere bei forcierter Expiration,
- Zeichen der Sekretansammlung im Anhusterversuch,
- zentrale Zyanose,
- Konzentrationsschwäche und verminderte Vigilanz,
- Gewichtsverlust,
- periphere Ödeme,
- indirekte Zeichen der pulmonalen Hypertonie mit präkordialen Pulsationen, betontem Pulmonalklappenschlusston, einer Tricuspidalklappeninsuffizienz mit einem Systolikum über dem 3. bzw. 4. ICR rechts parasternal.

1.4.3 Lungenfunktionsdiagnostik

In allen Verdachtsfällen und bei allen Schweregraden der COPD sowie zur Differenzialdiagnose der Dyspnoe sollte eine Lungenfunktionsanalyse durchgeführt werden. Die Diagnose COPD basiert in erster Linie auf der Feststellung einer Atemwegsobstruktion.

Der Nachweis kann mittels *Spirometrie*, d.h. der Analyse von *Fluss-Volumen-Diagrammen* oder der *Ganzkörperplethysmographie* erfolgen.

Von den verfügbaren Kenngrößen der Obstruktion sind die Messung der 1-Sekunden-Kapazität (syn. forciertes Einsekundenvolumen, FEV1), der inspiratorischen Vitalkapazität (VC) und die Bestimmung des Verhältnisses FEV1/VC die mit der höchsten Evidenz gesicherten Kenngrößen zur Charakterisierung der COPD und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der Erkrankung (Evidenzgrad A).

1.4.4 Reversibilitätstest mit Bronchodilatoren

Die Messung der Reaktion der Atemwegsobstruktion auf Bronchodilatoren (raschwirksame Beta-2-Sympathomimetika und/oder Anticholinergika) ist vor allem für die Differenzialdiagnose zwischen Asthma und COPD hilfreich. Bei COPD-Patienten ist die akute Reaktion auf Bronchodilatoren häufig bei Wiederholung des Tests nicht reproduzierbar [30]. Es erfolgen Messungen der FEV1 vor und 30 Minuten nach Inhalation eines kurzwirksamen β -2-Sympathomimetikums (z. B. bis zu 400 μ g Salbutamol oder bis zu 200 μ g Fenoterol oder 500 μ g Terbutalin) und/oder bis zu 160 μ g Ipratropiumbromid.

Ein Anstieg der FEV1 um mehr als 200ml und um mindestens 15% gegenüber dem Ausgangswert gilt als Kriterium einer reversiblen Atemwegsobstruktion und spricht eher für Asthma als für COPD. Eine sichere Unterscheidung zwischen Asthma und COPD ist allerdings auch mit diesem Test nicht immer möglich, da bei einem lang bestehenden Asthma die volle Reversibilität verloren gehen kann und viele COPD-Patienten eine gewisse - allerdings nie vollständige - Reversibilität aufweisen. Zur präziseren Abgrenzung dient ein Reversibilitätstest mit Glucocorticoiden.

1.4.5 Blutgasanalyse

Eine arterielle Hypoxämie und eine Hyperkapnie werden bei Patienten mit schwerer COPD häufig angetroffen. Eine *respiratorische Insuffizienz* liegt bei PaO₂-Werten < 60mmHg mit oder ohne *Hyperkapnie* (PaCO₂ \geq 45mmHg) bei Atmung von Raumluft vor. Die Messung erfolgt über hyperämisiertes Kapillarblut aus dem Ohrläppchen.

1.4.6 CO-Diffusionskapazität (DCO)

Die Bestimmung der CO-Diffusionskapazität wird üblicherweise nach der single-breath-Methode durchgeführt. Sie ist eine zur Analyse der Funktionseinschränkung beim Lungenemphysem wichtige Kenngröße [31], deren Messwerte mit dem pathologisch-anatomischen Schweregrad eines Lungenemphysems gut übereinstimmen [32-34] (Abbildung 1.7.). Weitere Messmethoden sind die Steady-State-Methode und die Rückatmungsmethode.

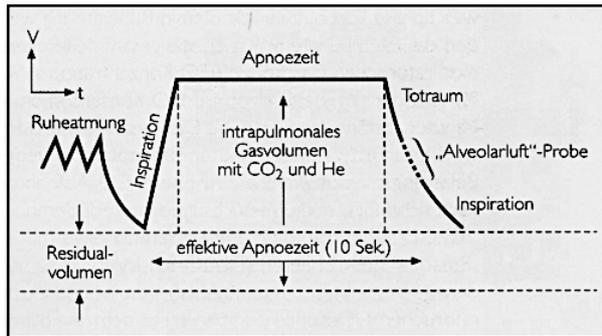


Abbildung 1.7:

Prinzip der single
breath-Methode

1.4.7. Belastungstests

Kontrollierte Belastungstests können bei COPD-Patienten zur Differenzierung verschiedener Ursachen der Belastungsdyspnoe, zur Quantifizierung der eingeschränkten Belastbarkeit, zur Auswahl eines individuell abgestuften Trainingsprogramms und zur Beurteilung der Therapieeffekte von Medikamenten [35], wie auch von körperlichen Trainingsprogrammen in der pneumologischen Rehabilitation eingesetzt werden. Darüber hinaus dienen Belastungstests zur präoperativen Risikoeinschätzung.

Belastungsart	Technischer Aufwand	Belastung	Bestimmung	Standardisierung	Reproduzierbarkeit	Kosten
Treppensteigen	0	submax	Belastbarkeit	0	0	0
Zwei-Stufen-Test	+	submax	Ischaemie Belastbarkeit	+	++	€
** 6-Minuten-Lauf-Test	+	submax/max	Belastbarkeit	++	++	€
Belastungs-EKG	+++	submax/max	Ischaemie HRST	+++	+++	€€€
* Ergospirometrie	+++	submax/max	Dynamische Hyperinflation	++	+	€€€
*** Spiroergometrie	++++	max	Kardiopulmonale Belastbarkeit	++	+++	€€€€

modifiziert nach R. J. Zeballos und I. M. Weisman Prog. Respir Res. Basel, Karger 2002 Vol.32, pp 30-42 * bevorzugt für Patienten mit COPD

Abbildung 1.8:

Wertigkeit klinischer
Belastungstests

Aus dem Spektrum der Belastungsarten hat sich als Test zum Nachweis der Belastungslimitierung in der Klinik die *Spiroergometrie* als valide Untersuchungsmethode herauskristallisiert (Abb. 1.8).

Über die Leistung hinaus werden die maximale Sauerstoffaufnahme gemessen und die anaerobe Schwelle mittels Rampenprotokoll erfasst.

Die ergänzende Anwendung der Pulsoximetrie und der arteriellen Blutgasanalyse geben - bevorzugt bei einer Steady-state-Belastung - Informationen über Oxygenationsstörungen. Vorteilhaft ist die gute Reproduzierbarkeit in der Diagnostik und Begutachtung. Nachteilig sind der hohe gerätetechnische und zeitliche Aufwand. In der Klinik ist dieser Belastungstest erste Wahl - auch bei Patienten mit COPD. Darüber hinaus wird die *Spiroergometrie* zunehmend als kardiopulmonaler Funktionstest zur Einschätzung des postoperativen Risikos verwendet.

Bei hohem COPD-Schweregrad ist die Gasaustauschanalyse unter Belastung nicht informativ wenn der Patient die Untersuchung vorzeitig abbricht. Hier hat sich der 6-

Minuten-Geh-Test ergänzend bewährt. Dieser Test wird wegen der „scheinbaren“ technischen Einfachheit häufiger zur Objektivierung physikalischer und medikamentöser Therapiemaßnahmen im Rahmen der Rehabilitation eingesetzt. Das Monitoring zur Diagnostik und Überwachung ist aber sehr eingeschränkt oder technisch sehr aufwendig, so dass der Informationswert hinter der Spiroergometrie zurückbleibt.

1.4.8 Röntgenaufnahmen der Thoraxorgane

Eine Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane ist bereits bei der Erstdiagnostik obligat und sollte in 2 Ebenen durchgeführt werden. Vor allem bei fortgeschrittenen Stadien liefert sie erste große Anhaltspunkte für das Vorliegen einer COPD. Wichtige Hinweise für das Vorliegen eines Emphysems sind z.B. Fassthorax, verminderte Lungentransparenz und tiefstehende Zwerchfälle. Ausserdem können mit Hilfe der Thoraxröntgenaufnahme Emphysemlasen identifiziert und bedeutsame weitere Erkrankungen wie z.B. das Bronchialkarzinom oder eine Lungenstauung erkannt werden. Die Röntgenthoraxaufnahme trägt zur Diagnose der COPD durch Ausschluss anderer Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik bei, ist aber nicht in der Lage, ein leichtgradiges Lungenemphysem zu erfassen [37].

1.4.9 Computertomographie des Thorax

Das hoch auflösende Computertomogramm des Thorax (HR-CT) kann zur Charakterisierung (zentrilobulär oder panlobulär), zur Quantifizierung und zur Beurteilung der Verteilung eines Lungenemphysems genutzt werden. Das HR-CT ist zur Charakterisierung ausgeprägter Lungenemphyseme insbesondere vor operativen Eingriffen, etwa der Lungen-Volumenreduktion, der Resektion von Bullae [38], und der endoskopischen Behandlungsmechanismen unverzichtbar. Bei Patienten mit COPD ohne Emphysemhinweis ist diese Untersuchung entbehrlich.

1.4.10 Zusammenfassung Diagnostik

Abbildung 8.1 im Anhang zeigt einen Algorithmus der den Einsatz der genannten Verfahren in der Diagnostik und Differenzialdiagnostik der COPD sowie der Differenzierung zwischen chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem darstellt.

Zur initialen Diagnostik, die vom niedergelassenen Allgemeinarzt oder Internisten durchgeführt werden kann gehören die Anamnese, die körperliche Untersuchung, eine Thoraxaufnahme in 2 Ebenen und die Spirometrie. Reversibilitätstests mit Bronchodilatoren bzw. Glukokortikoiden erlauben häufig die Differenzierung zwischen Asthma und COPD.

Wenn Atemnot angegeben wird, obwohl die Messwerte für absolute und relative Sekundenkapazität im Normbereich liegen kann die Ganzkörperplethysmographie (GKP) durch die Bestimmung des Atemwegswiderstandes (Raw) und des intrathorakalen Gasvolumens (ITGV) wertvolle Informationen liefern (Empfehlungsgrad A). So finden sich gelegentlich auch ohne FEV1-Erniedrigung erhöhte Werte des ITGV als Hinweis auf ein Lungenemphysem.

Auch die Reaktion auf Bronchodilatoren kann insbesondere bei Patienten mit COPD und Lungenemphysem anhand der Änderung des ITGV besser beurteilt werden als mit der FEV1 [39].

Eine neue multidimensionale Schweregradeinteilung, der **BODE-Index** (B: Body-mass-index, O: obstruction, D: dyspnoe, E: exercise capacity), berücksichtigt Ausmaß der Obstruktion, Atemnot, körperliche Belastbarkeit und body-mass-index [40]. Dieser Index charakterisiert die Beeinträchtigung des Patienten deutlich besser als die FEV1 allein. Die Obstruktion wird anhand der FEV1, die Dyspnoe mittels des (modifizierten) MRC (Medical Research Council) Score, die Belastbarkeit über die 6-Minuten-Gehstrecke gemessen. Abbildung 8.2 im Anhang zeigt, wie die Einzelwerte bewertet werden. Durch Addition der Punkte für jeden Parameter ergibt sich der BODE-Score.

1.5 Therapie der COPD

Der Behandlungsplan kann präventive Maßnahmen, medikamentöse Therapie, Schulung, Physiotherapie, körperliches Training, Ernährungsberatung, apparative Therapieoptionen sowie bei ausgeprägtem Lungenemphysem operative Behandlungsmaßnahmen umfassen. Auch das Management akuter Exazerbationen ist von großer Bedeutung. Zudem stellt die pneumologische Rehabilitation als zeitlich umschriebene komplexe Maßnahme eine wichtige Komponente des Langzeitmanagements der COPD dar. Einsatz und Auswahl der Therapieoptionen haben die Kooperationsbereitschaft des Patienten zu berücksichtigen [24].

Unabdingbare Voraussetzung jeglicher Art von Therapie ist der **Verzicht auf Tabakrauch**. Nikotinkarenz vermindert die Exazerbationsfrequenz bei fortgeschrittener COPD [41,42] und die Mortalität [43]. Medikamente (Bupropion, Nikotinkaugummi, Nikotinpflaster) können die Erfolgsquoten von Entwöhnungsprogrammen steigern (Evidenzgrad A) [24].

1.5.1 Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren

Bronchodilatoren stellen die *Basistherapie* des symptomatischen Patienten mit COPD dar. Durch Reduktion des Bronchialmuskeltonus und damit des Atemwegswiderstandes und durch Abnahme der Lungenüberblähung führen sie zu einer Symptomlinderung. Die inhalative Applikation ist der oralen Applikation vorzuziehen, da mit geringeren Dosen gleiche Effekte erreicht werden und damit weniger unerwünschte Wirkungen in Kauf genommen werden müssen. Wesentliche Bronchodilatoren sind:

Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid)

Sie erweitern die Bronchien, vermindern die Schleimsekretion, verringern das Dyspnoe-Empfinden, bessern die körperliche Leistungsfähigkeit [44] und reduzieren Exazerbationen.

β -2-Sympathomimetika

Die Inhalation *rasch wirksamer β -2-Sympathomimetika* mittels Dosier -Aerosol oder Pulver ist die Basistherapie bei akuter Atemnot. Dazu gehören die *kurzwirksamen β -2-Sympathomimetika* mit den Substanzen Fenoterol, Salbutamol und Terbutalin. Daneben ist auch das rasch und lang wirksame β -2-Sympathomimetikum Formoterol für die Behandlung der COPD zugelassen.

Methylxanthine (*Theophyllin*)

Theophyllin ist ein schwächerer Bronchodilatator als Anticholinergika oder β -2-Sympathomimetika. Es gilt als Mittel dritter Wahl wegen der geringen therapeutischen Breite [2].

Die Kombination verschiedener Wirkstoffklassen zeigt einen additiven Effekt (Fenoterol + Ipratropiumbromid).

Glucokorticoide

Zu unterscheiden sind inhalative Glucokorticoide von systemisch applizierten Glucokorticoiden.

Inhalative Glucokorticoide werden bei Patienten mit obstruktiven Lungenkrankheiten häufig ohne eine klare Differenzierung zwischen Asthma und COPD eingesetzt. Findet sich bei Patienten mit COPD eine asthmatische Komponente, etwa mit Vorliegen einer bronchialen Hyperreaktivität und einem Anstieg der FEV1 um mehr als 15% bzw. 200 ml gegenüber dem Ausgangswert nach mindestens 2-4-wöchiger Applikation von

Glukokortikoiden (Reversibilitätstest, siehe Diagnostik), sollten diese Patienten wie Asthmatiker behandelt werden.

Bei Patienten mit COPD ohne positiven Reversibilitätstest nach Inhalation von Bronchodilatoren sind nach Langzeituntersuchungen keine erkennbaren positiven Effekte inhalativer Glukokortikoide auf die jährliche Abnahme des FEV1 vorhanden (Evidenzgrad A) [45-48]. Eine Langzeittherapie mit oralen Glukokortikoiden wird bei der COPD nicht empfohlen.

Kombinationspräparate

Langwirksame β -2-Sympathomimetika und inhalative Glukokortikoide können bei Patienten eingesetzt werden, bei denen beide Komponenten indiziert sind.

Mukopharmaka

Der Einsatz von N-Acetylcystein, Ambroxol, Myrtilol und Cineol orientiert sich an dem subjektiven Therapieerfolg.

Antitussiva

Bei quälendem trockenem Husten im Rahmen von Exazerbationen sind Codeinderivate und synthetische Antitussiva in ausreichend hoher Dosierung (60 mg Codein, 20 mg Dihydrocodein pro Dosis) hilfreich, falls keine Hyperkapnie vorliegt und keine Atemdepression droht.

1.5.2 Physikalische Therapie

Zur physikalischen Therapie gehört in erster Linie die nicht-medikamentöse Therapie, wobei das körperliche Training im Mittelpunkt steht [2].

Weiterhin sind Patientenschulung, Physiotherapie, Ernährungsberatung, pulmonale Rehabilitation, Langzeit-Sauerstoff-Therapie sowie die Heimbeatmung Eckpunkte der physikalischen COPD-Therapie.

Physiotherapeutische Maßnahmen beinhalten:

- Senkung der Atemarbeit: Lippenbremse, Einsatz kleiner Geräte mit einer expiratorisch wirksamen Stenose.
- Atemerleichternde Körperstellungen bei schwerer Dyspnoe: Kutschersitz, Anlehnen an eine Wand.
- Verbesserung der Sekretelimination: Lagerungsdrainage, effektive Hustentechniken und die Mobilisierung des Sekrets mittels Thoraxwandperkussion und Geräten mit expiratorischen Oszillationen (Flutter und RC Cornet).

Ziel der *Ernährungstherapie* ist es, mittels oraler Kalorienzufuhr, ggf. Ernährungssupplementierung, eine Gewichtszunahme zu erzielen. Bei Verlust an Muskelkraft infolge

Untergewicht ist zusätzlich körperliches Training erforderlich. Die Unterernährung (BMI < 25 kg/m²) verschlechtert die Prognose.

Die **pneumologische Rehabilitation** soll insbesondere bei COPD-Patienten ab einem Schweregrad II und auch in höherem Lebensalter als wirksame Komponente des langfristig ausgerichteten Managements der COPD durchgeführt werden [24].

Hauptziele der Rehabilitation sind die Linderung der physischen und psychischen Beeinträchtigung des Patienten, die Steigerung der Lebensqualität mit Wiederherstellung der bestmöglichen Leistungsfähigkeit sowie die Förderung der sozialen Reintegration.

Komponenten der pneumologischen Rehabilitation sind:

- Tabakentwöhnung,
- körperliches Training,
- Patientenschulung,
- Atemphysiotherapie,
- Ergotherapie,
- Ernährungsberatung,
- Hilfsmittelversorgung,
- soziale Betreuung,
- psychosoziale Diagnostik, Beratung und Therapie sowie
- die sozialmedizinische Begutachtung.

Um diese Ziele zu erreichen bedarf es eines interdisziplinären und multimodalen Ansatzes unter Einbeziehung von Ärzten, Psychologen, Atemphysiotherapeuten, Sporttherapeuten und Ernährungsberatern [49,50]. Abbildung 1.9 gibt einen Überblick über die positiven Effekte der pneumologischen Rehabilitation und ihren Evidenzgrad.

Nutzen	Evidenzgrad
gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit	A
Abnahme der Atemnot	A
Steigerung der krankheitsspezifischen Lebensqualität	A
Reduktion der Anzahl und Dauer von Krankenhausaufenthalten	A
Abnahme von COPD assoziierter Angst und Depression	A
Kraft- und Ausdauertraining der oberen Extremität verbessert die Funktion der Arme	B
positive Effekte eines Trainingsprogramms überdauern die Trainingsperiode	B
Lebensverlängerung	B
Atemmuskeltraining ist effektiv, insbesondere in Kombination mit einem allgemeinen körperlichen Training	C
psychosoziale Intervention ist hilfreich	C

Abbildung 1.9:

Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation [24]

Die *Langzeitsauerstofftherapie (LOT)* ist bei chronischer Hypoxämie ($\text{PaO}_2 \leq 55 \text{ mmHg}$) indiziert, bei Cor pulmonale bereits bei einem $\text{PO}_2 < 60 \text{ mmHg}$. Die Anwendungsdauer beträgt mindestens 16 Stunden pro Tag. Für Patienten, die unter Belastung desaturieren (SaO_2 -Abfall $\geq 4\%$ und $\text{SaO}_2 \leq 88\%$) ist eine portable Sauerstofftherapie erforderlich. Die transportable Sauerstoffversorgung mit Flüssigsystemen wird zunehmend zur Erhaltung bzw. Steigerung der Mobilität und damit zur Verhinderung des Muskelabbaus eingesetzt. Eine Entlastung der Atemmuskulatur durch eine intermittierende (nächtliche) nichtinvasive *Heimbeatmung (NIV)* über Nasen- oder Nasen-Mund-Maske ist indiziert, wenn alle konservativen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und der Anstieg des PCO_2 eine Ermüdung der Atemmuskulatur bzw. eine ventilatorische Insuffizienz anzeigt. Die Einleitung erfolgt nur in spezialisierten Krankenhausabteilungen.

1.5.3 Operative Therapie

Operative Verfahren zur Behandlung der COPD sind die Bullektomie, die chirurgische Lungenvolumenreduktion und in den letzten Jahren vermehrt die endoskopische Therapie. Als ultima ratio gibt es unter Beachtung strenger Indikationen die Lungentransplantation.

Bullektomie

Bei großen Bullae die mehr als 1/3 eines Lungenflügels einnehmen und das benachbarte Gewebe komprimieren kann die Bullektomie zu einer Besserung der Lungenfunktion und zu einer Abnahme der Dyspnoe führen [52].

Gute Ergebnisse des chirurgischen Eingriffs sind bei normaler oder nur gering reduzierter Diffusionskapazität, dem Nachweis von komprimiertem Lungengewebe im Randbereich der Bullae und dem Fehlen einer signifikanten Hypoxämie zu erwarten [53].

Die Bullektomie kann im Rahmen einer videoassistierten (VAT) oder offenen Thorakotomie, bei beidseitigen Bullae auch mittels Sternotomie erfolgen. Bei schwerem generalisiertem homogenem Lungenemphysem ist dieser Eingriff nicht indiziert.

Chirurgische Lungenvolumenreduktion

Bei der von Cooper [54] beschriebenen Methode der operativen Lungenvolumenreduktion (LVR) beim Lungenemphysem wird eine Resektion von stark emphysematös veränderten Lungenarealen durchgeführt mit dem Ziel, die *Lungenüberblähung zu reduzieren*, die *Dyspnoe zu lindern* und die *Lungenfunktion zu verbessern*.

Der Zugang zur Lunge kann dabei mittels Sternotomie, lateraler Thorakotomie (Intercostalschnitt) oder minimalinvasiv (VATS) erfolgen.

Endoskopische Therapieverfahren

Die endoskopische COPD-Therapie verfolgt das Ziel den vom Lungenemphysem vorrangig befallenen Bereich von der Inspirationsluft abzuriegeln um so einen Kollaps des Lungenanteils zu erzeugen, der distal des Verschlusses liegt. Das Lungenvolumen wird reduziert, eine Atelektase des betroffenen Areals wird angestrebt. Um diesen Effekt zu erzielen wurden unterschiedliche technisch-methodische Ansätze entwickelt die sich in Erprobung befinden.

Die Behandlung mit endobronchialen Ventilen ist Hauptthema dieser Studie und wird im weiteren Verlauf dieser Arbeit detaillierter dargestellt.

Lungentransplantation

Eine Lungentransplantation (LTx) kommt nur dann in Betracht, wenn alle anderen Maßnahmen ausgeschöpft sind. Allgemein akzeptierte Kriterien für die Aufnahme auf die Warteliste zur Transplantation sind eine FEV1 < 25 % Soll, ein pulmonaler Hochdruck (mittlerer pulmonalarterieller Druck >25 mm Hg) und eine respiratorische Globalinsuffizienz (PaCO₂ > 50 mm Hg, PaO₂ < 55 mm Hg).

Gehäufte Exazerbationen (>3/Jahr, insbesondere mit Hospitalisation), Untergewicht, weibliches Geschlecht, hoher Sauerstoffbedarf und stark eingeschränkte Belastbarkeit scheinen negative Prognosekriterien für fortgeschrittene COPD-Patienten zu sein [56].

Tabelle 5.4 (S.60, Diskussion) kann als Leitfaden für die Entscheidung zwischen LTx und LVR dienen.

Voraussetzung für die Aufnahme auf die Warteliste ist eine mindestens 6-monatige nachweisliche Abstinenz vom Tabakrauchen. Es gilt in den meisten Zentren eine Altersobergrenze von 60 (in Ausnahmen 65) Jahren. Eine durchschnittlich 2-jährige Wartezeit vor Verfügbarkeit eines Spenderorgans ist zu berücksichtigen.

2. Zielsetzung

2.1 Background

Die COPD ist eine progrediente, schleichende Erkrankung, die auch nach Einstellen des Rauchens unaufhaltsam fortschreitet. Die Diagnose erfolgt in den meisten Fällen erst in fortgeschrittenem Stadium da sich die Patienten leicht an den Zustand der vermehrten Atemnot adaptieren indem sie z.B. körperliche Anstrengungen vermeiden und die Initialsymptome nicht ernst nehmen.

Der klinische Verlauf ist durch das Auftreten häufiger Exacerbationen gekennzeichnet. Nach neuerem pathophysiologischem und klinischem Verständnis ist die COPD nicht nur eine Erkrankung der Lunge sondern betrifft auch zahlreiche extrapulmonale Organe. Demnach ist sie als Systemerkrankung anzusehen.

Die bisherigen medikamentösen Behandlungsmethoden sind unbefriedigend und umfassen im wesentlichen konservative Maßnahmen wie antiinflammatorische und bronchodilatatorische Medikamente, Sauerstoff-Langzeittherapie und pneumologische Rehabilitation.

Die in den 70er Jahren entwickelte chirurgische Volumenreduktion hat durch Resektion überblähter Lungeneanteile neue Behandlungswege aufgezeigt.

Aufbauend auf den Erfahrungen der chirurgischen Lungenvolumenreduktion wurden in den letzten Jahren erste endoskopische Möglichkeiten zur Lungenvolumenreduktion entwickelt und experimentell getestet. Die weltweit erste Ventilimplantation am Patienten wurde 2001 durchgeführt[51].

Zur Zeit wird die Reduktion emphysematösen Lungengewebes durch Einlage endobronchialer Ventile mit dem Bronchoskop weltweit erprobt und in ihrer Wirksamkeit geprüft.

2.2. Ziele

In der Pneumologischen Klinik Gauting werden seit 2008 endobronchiale Ventile eingesetzt.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die klinischen Effekte endobronchialer Ventile an den in Gauting behandelten Patienten zu eruieren und deren Wertigkeit für den künftigen klinischen Einsatz in der Klinik zu evaluieren. Die Effektivität der Methode wird im Folgenden anhand von klinischen, funktionellen und radiologischen Daten überprüft und mit der existierenden Literatur verglichen.

Die vorliegende Arbeit dient zur Erstellung einer Zwischenbilanz der neuen Behandlungsmethode an der Pneumologischen Klinik Gauting. Die Ergebnisse sollen dazu führen, die Indikation für die Lungenvolumenreduktion künftig auch anhand der eigenen Daten kritisch und ergebnisorientiert zu stellen.

3. Methodik

In den vorliegenden Untersuchungen wurden alle bisher in Gauting behandelten COPD-Patienten erfasst, bei denen eine endoskopische Volumenreduktion durch Implantation endobronchialer Ventile durchgeführt wurde. Die klinischen, radiologischen und lungenfunktionellen Ergebnisse wurden vor Ventileinlage, innerhalb vier Wochen nach dem Eingriff (im Mittel nach 14 Tagen) sowie im weiteren Verlauf (im Mittel nach 80 Tagen) übersichtlich dargestellt, miteinander verglichen und bewertet.

3.1. Patientenkollektiv

Von August 2008 bis April 2010 wurde in der Pneumologischen Klinik Gauting bei 14 Patienten eine Ventilimplantation durchgeführt. Bei elf Patienten war die Indikationsstellung eine endoskopische Lungenvolumenreduktion, bei drei Patienten galt der Eingriff dem Verschluss einer postoperativen broncho-pleuralen Fistel. Diese waren von den vorliegenden Untersuchungen auszuschließen.

Drei Patienten wurden dem Eingriff zweimal zugeführt. Einem dieser drei wurde drei Monate nach der Ventilimplantation in den linken Oberlappen auch der rechte Oberlappen mit endobronchialen Ventilen verschlossen. Die Ergebnisse der zweiten Implantation wurden als ein eigenständiger Eingriff gewertet. Beim zweiten wurde nach einem Jahr in einem Oberlappen ein zunächst offen gelassenes Segment in einem erneuten Eingriff verschlossen. Einmal erfolgte eine Ventilreimplantation nach vorausgehendem Verlust.

3.1.1 Alter, Geschlecht

Der jüngste behandelte Patient war zum Zeitpunkt des Eingriffs 52 Jahre, der älteste 77 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 66,4 Jahre.

Unter den behandelten Patienten befanden sich zehn Männer und eine Frau.

3.1.2 Klinisches Beschwerdebild

Anamnese:

Bei allen behandelten Patienten war bereits seit Jahren eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung bekannt die sich über die Jahre hinweg kontinuierlich verschlechtert hatte. Alle Patienten waren langjährige Raucher und hatten durchschnittlich 38 Monate vor dem Eingriff das Rauchen eingestellt.

Klinik:

Das klinische Beschwerdebild äußerte sich bei allen Patienten durch progrediente Belastungsdyspnoe Jahre vor der Intervention. 8 Patienten (72%) waren nicht in der Lage ein Stockwerk Treppen zu steigen. Der Allgemeinzustand war reduziert, die COPD wurde medikamentös behandelt. Alle Patienten litten unter chronischem Husten mit Auswurf. Acht der elf Patienten standen unter Langzeitsauerstofftherapie (72%). Bei vier Patienten waren vor dem Eingriff akute Exazerbationen der COPD aufgetreten (36%), eine davon wurde als nicht-infektiös bewertet. Bei einem Patienten war ein Alpha-1-Antitrypsinmangel bekannt.

3.1.3 Lungenfunktion/Blutgase/ Belastung

Hauptdiagnose, die durch die Lungenfunktionsmessung, die Blutgasanalyse und durch Belastungstests erstellt wurde, war ausnahmslos eine *periphere und zentrale Obstruktion der Atemwege mit akuter Lungenüberblähung*.

Lungenfunktion:

Bei der Lungenfunktionsmessung wurden sowohl statische als auch dynamische Atemvolumina erfasst.

Zu den statischen Volumina gehörten die Vitalkapazität (VC), die totale Lungenkapazität (TLC), das Residualvolumen (RV), die inspiratorische Kapazität (IC) sowie das intrathorakale Gasvolumen (ITGV). Letzteres entspricht der funktionellen Residualkapazität FRC (=RV + ERV). Diese Volumina wurden spirometrisch erfasst. Wichtigster Parameter der dynamischen Atemvolumina war die Einsekundenkapazität (FEV₁) (Abb. 3.1).

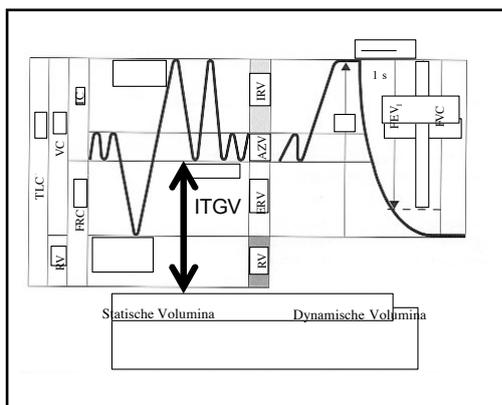


Abbildung 3.1:

Statische und dynamische Atemvolumina

Von ebenfalls entscheidender Bedeutung war die Messung der Atemmechanik (R_{tot} = Resistance totalis) und der Diffusionskapazität (DCO).

Die spirometrischen und atemmechanischen Messungen wurden mittels Bodyplethysmographen durchgeführt. Die individuellen Messgrößen wurden in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht in Beziehung zu Sollwerten der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl gesetzt.

Zur Erfassung der Reversibilität der Obstruktion wurde bei allen Patienten ein Bronchospasmolysetest mit Sultanol und Atrovent durchgeführt (1250µg Salbutamol + 75µg Ipratropiumbromid). Die Gabe erfolgte mit einem Inhalationsgerät (Pari-Boy, Fa. PARI). Die zweite Messung wurde im Schnitt 15 Minuten nach Inhalation vorgenommen.

Tabelle 3.1 zeigt die durchschnittlichen Sollwerte der jeweiligen Lungenfunktionsparameter des Patientenkollektivs sowie die Ist-Werte vor Ventilimplantation.

Gemessener Parameter	Durchschnittlicher Soll-Wert	Durchschnittlicher Ist-Wert vor Behandlung	Durchschnittlicher Relativ-Wert (%vom Soll) vor Behandlung
FEV1	2,75 L	0,94 L	32 %
VC	3,72 L	2,53 L	68 %
IC	2,85 L	1,61 L	56 %
RV	2,34 L	5,98 L	255 %
TLC	6,25 L	8,49 L	136 %
ITGV	3,35 L	6,75 L	201 %
R tot	0,30 kPa/L/s	0,83 kPa/L/s	277 %
DCO	9,05 mmol/min/kPa	1,74 mmol/min/kPa	19 %

FEV1 = Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde, VC = Vitalkapazität, RV = Residualvolumen, IC = Inspiratorische Kapazität, TLC = Totale Lungenkapazität, ITGV = Intrathorakales Gasvolumen, R tot = Resistance totalis (Gesamtwiderstand), DCO = Diffusionskapazität

Die FEV1 war im Durchschnitt auf 32% des Sollwertes vermindert, die VC auf 68% und die IC auf 56% eingeschränkt. Folgende Werte lagen durchschnittlich erheblich über dem Soll: das RV (255 %), das ITGV (201%), die TLC (136%) und der R tot (277%). Die Diffusionskapazität war stark eingeschränkt (19%vom Soll). Diese Durchschnittswerte kennzeichneten unsere Patienten als schwer obstruktiv und hochgradig überbläht. Auf der Basis dieser Werte waren 7 Patienten in COPD Grad IV, drei Patienten in Grad III und ein Patient in Grad II nach GOLD einzustufen.

Blutgase:

Die Blutgase wurden im arterialisierten Kapillarblut gemessen das dem hyperämisierten Ohrläppchen entnommen wurde. Alle Messungen erfolgten unter einer kontinuierlichen

nasalen Sauerstoffzufuhr von 2 Litern pro Minute per nasaler Sauerstoffsonde. Die Blutgasanalyse umfasste den Sauerstoffpartialdruck (PaO_2), den Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2), den pH-Wert und den base excess (BE). Tabelle 3.2 zeigt die in den Untersuchungen berücksichtigten durchschnittlichen gemessenen Werte der untersuchten Patienten.

Blutgasparameter	Durchschnittlicher Soll-Wert	Durchschnittlicher Ist-Wert vor Behandlung unter 2L O_2/min	Durchschnittlicher Relativ-Wert (% vom Soll) unter 2L O_2/min
pO_2	81 mmHg	63 mmHg	79 %
pCO_2	38 mmHg	40 mmHg	107 %

Belastung:

Zur Ermittlung der respiratorischen Reserve wurde bei zehn der elf Patienten der 6-Minuten-Gehtest (6-MWT = 6 minute walk track) vor Implantation der Ventile durchgeführt. Auch diese Untersuchung erfolgte unter zwei Litern Sauerstoffzufuhr.

Belastungsmethode	Durchschnittlicher Soll-Wert	Durchschnittlicher Ist-Wert vor Behandlung	Durchschnittlicher Relativ-Wert (% vom Soll)
6-MWT	575m	241m	44 %

3.1.4 Röntgenuntersuchung

Bei jedem Patienten wurden vor und nach dem endoskopischen Eingriff eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen und ein HR-CT der Lunge durchgeführt.

Die Schichtdicke betrug 0,5 mm, die Lungendichtewerte wurden cursorisch in Hounsfield-Einheiten (HD) graduiert.

Die Thoraxaufnahme ergab bei allen elf Patienten Hinweise auf ein fortgeschrittenes Emphysem. Bei fünf Untersuchten war präinterventionell ein abgeflachtes Zwerchfell zu erkennen, sieben Patienten wiesen ein Oberfeld-betontes, vier ein Unterlappen-betontes Emphysem auf. Weitere auffällige Lungenbefunde waren intercostales Lungenbulbing (ein Patient), Infiltrate (1 Patient im linken Unterlappen, einer in der Lingula) sowie scharf abgegrenzte Hili als Zeichen einer pulmonalen Hypertonie (1 Patient).

Im CT wurde viermal ein überwiegend panlobuläres Emphysem beschrieben, der Befund war dreimal Oberlappen betont, einmal Unterlappen betont. Sechs mal wurde ein bullöses

Emphysem diagnostiziert. Das Emphysem war bei allen sieben Patienten heterogen (Tabelle 3.4). Nebenbefundlich ergab sich bei einem Patienten eine Osteoporose.

Tabelle 3.4. Emphysem-Charkakterisierung des behandelten Patientenkollektivs (CT)		
Emphysemtyp	Emphysem-Betonung	Patienten-Anzahl n=11
heterogen		11 (100%)
davon	Oberfeld - betont	7 (64%)
davon	Unterfeld - betont	4 (36%)
davon	überwiegend panlobulär	8 (73%)
davon	bullös	6 (54%)
homogen		0 (0%)

3.2. Technisch - methodische Grundlagen

Da einige technische Untersuchungsmethoden wie Lungenfunktion und Bronchoskopie in der Diagnostik unserer Patienten eine entscheidende Rolle spielen werden sie im folgenden detaillierter dargestellt und erläutert.

3.2.1 Lungenfunktionsdiagnostik

Die Lungenfunktionsdiagnostik erfolgt in der Pneumologischen Klinik Gauting mit einem Bodyplethysmographen der Firma Jaeger/Viasys, Würzburg. Es handelt sich um das Gerät MASTER SCREEN BODY (Abb. 3.2). Mit diesem Gerät können sowohl die Parameter der Atemmechanik als auch die statischen und dynamischen Volumina gemessen werden. Der Bodyplethysmograph dient bei geöffneter Tür als Spirometer.

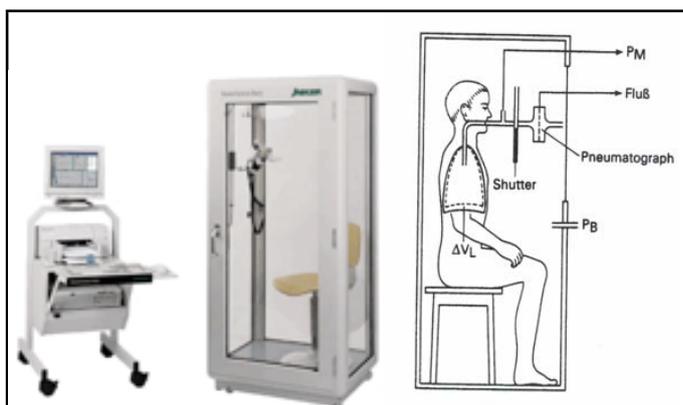


Abbildung 3.2:

MASTER SCREEN BODY

Das Prinzip der Bodyplethysmographie („plethys“ = gr: Fülle/Menge) beruht auf dem *Boyle-Mariotschen Gesetz*, nach dem das Produkt aus Druck und Volumen konstant ist: $P \times V = \text{const.}$

Der Patient befindet sich in einer luftdichten, volumenkonstanten Kammer und atmet bei abgeklemmter Nase über ein Mundstück. Die Strömungsgeschwindigkeit der Spontanatmung sowie die Druckänderung in der Kammer werden erfasst. Diese entsteht durch die Thoraxexkursion während der Atmung. Ein Druckwandler (Hube Control AG, Wuerenlos, Schweiz) misst die entstehende Druckänderung.

Der Bodyplethysmograph dient insbesondere zur Erfassung des bronchialen Strömungswiderstandes und der spirometrisch nicht bestimmbar Lungenvolumina wie vor allem dem ITGV und dem RV. Die TLC, das IC und das RV werden aus den spirometrisch gewonnenen Werten der Vitalkapazität und des Atemzugvolumens ermittelt (vergleiche Abbildung 3.1). Durch die zweidimensionale Aufzeichnung des Fluss-Volumen-Diagramms entsteht eine Atemschleife. Die Form dieser Schleife ist für bestimmte Lungenerkrankungen charakteristisch (Abb. 3.3).

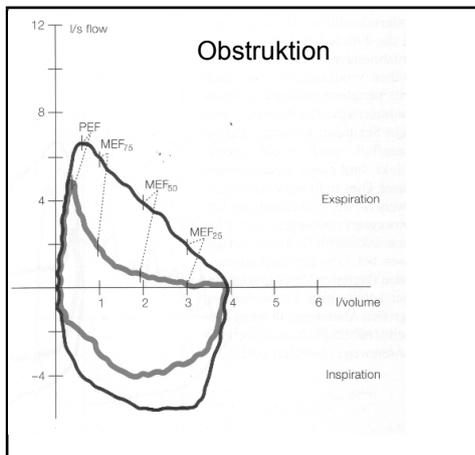


Abbildung 3.3:

Fluss-Volumen-Diagramm bei Atemwegsobstruktion

Abbildung 3.4 (Fluss-Druck-Diagramm) stellt graphisch den Strömungswiderstand der Atemwege dar. Die typisch keulenförmige spezifische Resistanceschleife ist ein Zeichen des expiratorischen Atemwegskollapses, ein typisches Zeichen bei COPD.

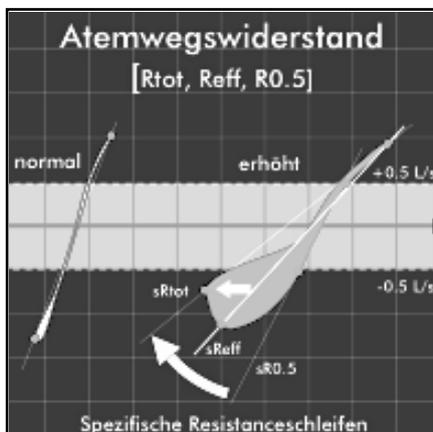


Abbildung 3.4:

Spezifische Resistanceschleifen bei COPD.

In Abbildung 3.5 ist die typische „Emphysemschleife“ eines unserer Patienten dargestellt. Die Keulenform bei Expiration bezeichnet den Kollaps der Atemwege und das expiratorische „air trapping“.

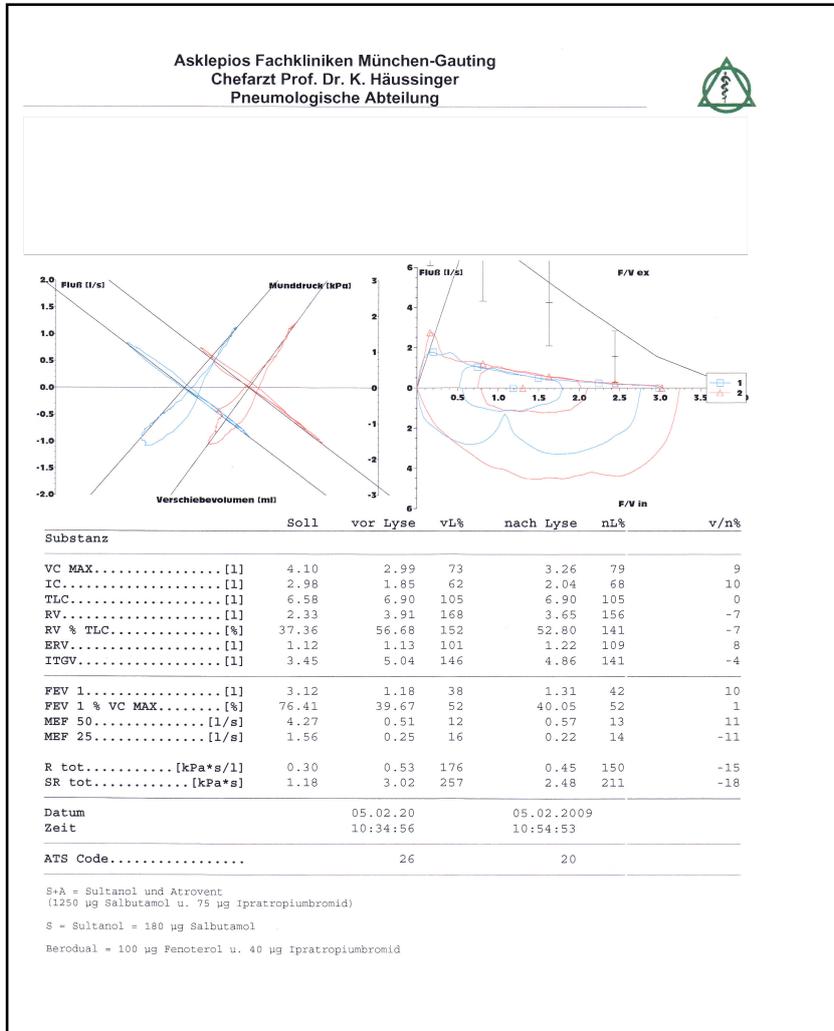


Abbildung 3.5:

Lungenfunktionsausdruck
an der Pneumologischen
Klinik Gauting

Im Reversibilitätstest („nach Lyse“) ergab sich eine nur angedeutete Verbesserung des FEV1 (Verbesserung <10%) und des bronchialen Strömungswiderstandes. Damit waren die Kriterien einer COPD erfüllt. Weitere Messwerte sowie die originalen Volumenwerte und die Druck-Strömungskurve sind dem Ausdruck zu entnehmen.

3.2.2 Bronchoskopie

Die Bronchoskopie dient zur Inspektion der Atemwege und zur Entnahme diagnostischen Materials. Diagnostische Maßnahmen werden überwiegend mit dem flexiblen Bronchoskop unter Lokalanästhesie durchgeführt. Für therapeutische Indikationen hat sich die Durchführung des Eingriffs unter Vollnarkose und Muskelrelaxation mit dem starren Bronchoskop bewährt.

In der Pneumologischen Klinik Gauting erfolgte der bronchoskopische Eingriff bei allen unserer Patienten mit einem starren Bronchoskop in Kombination mit einem flexiblen Gerät. Alle Eingriffe wurden von einem erfahrenen Bronchologen durchgeführt. Die anästhesiologische Betreuung erfolgte durch einen Anästhesisten. Das essentielle technische Monitoring umfasste Einkanal-EKG, Pulsoximetrie und nicht-invasive Blutdruckmessung. Die Vitalparameter wurden auf einem Narkosebogen dokumentiert. Das starre Bronchoskop (Fa. Storz) hatte einen Durchmesser von 8,5 mm (Abbildung 3.6). Als Lichtquelle wurde vom selben Hersteller ein Xenon-Licht verwendet.



Abbildung 3.6: Starres Bronchoskop der Fa. Storz

Das starre Bronchoskop wurde bei überstrecktem vollnarkotisierten Patienten in die Trachea eingeführt und diente im wesentlichen als Zugang für Instrumente, Sauerstoff und das flexible Bronchoskop (Fa. Olympus).

Als Lichtquelle für die flexible Bronchoskopie diente ebenfalls ein Xenon-Licht. Alle verwendeten Fiberbronchoskope waren mit Chip-Technik ausgestattet, die Arbeitskanäle hatten einen Durchmesser von 2,2 bis 2,6 mm. Die endobronchialen Ventile wurden mittels eines speziellen Katheters über den Arbeitskanal appliziert (siehe Kapitel 3.2.3).

Die Bilddokumentation erfolgte mit digitaler Photographie und Videoaufzeichnung (Fa. Olympus), die Orientierung im Bronchialsystem via Monitor (Fa. Sony).

Der bronchoskopische Eingriff dauerte im Mittel 23 Minuten, im Anschluss blieben die Patienten eine Stunde im Aufwachraum. Alle Interventionen wurden im Rahmen von stationären Aufenthalten durchgeführt.

3.2.3 Ventiltypen

Ziel der endoskopischen COPD-Therapie ist es, durch Verschluss der luftzuführenden Atemwege emphysematöser Lungenareale eine Atelektase der Lunge im okkludierten Bereich herbeizuführen. Dies kann mittels endoskopisch eingesetzter Ventile erreicht werden, die die Inspiration in die jeweils distalen Atemwege blockieren, die Ausatmung aber zulassen. Durch Resorption der Restluft distal des Verschlusses entwickelt sich eine Atelektase und damit die gewünschte Volumenreduktion.

Eine erfolgsversprechende effektive endobronchiale Volumenreduktion stellt demnach an das verwendete Ventil zwei wichtige Anforderungen. Es muss ein- und ausströmende Luft

steuern können und einen dichten Abschluss gewährleisten, sodass inspiratorisch keine Luft am Ventil vorbeiströmen kann.

Weltweit gibt es bisher zwei Ventile auf dem Markt die für die endoskopische Lungenvolumenreduktion geeignet sind. Es handelt sich dabei um das IBV-Ventil der Firma Spiration (Redmont, Washington) und das EBV-Ventil der Firma Pulmonx, ehemals Firma Emphasys Zephyr™ (Redwood, Kalifornien).

IBV™ Spiration-Ventil

Das IBV™ Spiration-Ventil (IBV=intrabronchial valve) ähnelt in seiner ausgefalteten Form einem umgedrehten Regenschirm. Es besteht aus einem Hauptteil, der schirmartig aufgespannten Silikonmembran, einer Engstelle, die die metallenen Verbindungsstücke bündelt und einem Retentionsstück, welches das Ventil durch eine Art Widerhaken im Bronchus verankert (Abb. 3.7)



Abbildung 3.7:

IBV-Spiration - Ventil

Das Einbringen des Ventils in das Bronchussegment erfolgt über einen speziellen Katheter der mit dem Bronchoskop inseriert wird (Abb. 3.8 A).



Abbildung 3.8 A:

Einbringen des IBV-Spiration-Ventils mit dem Katheter

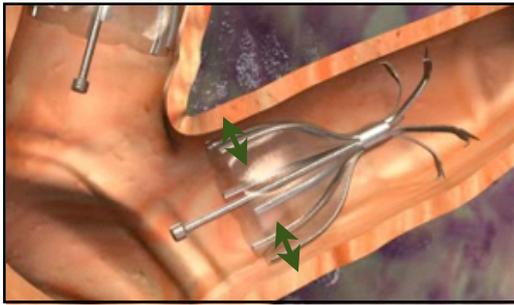


Abbildung 3.8 B:

Selbstexpansion des IBV-Ventils bei einströmender Luft

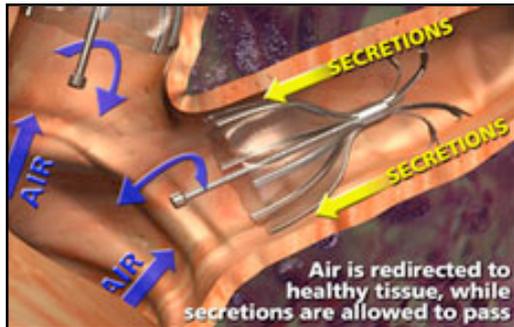


Abbildung 3.8 C:

Luft-Austritt und Skretabfluss bei Expiration

Nach Positionierung entfaltet sich das Ventil und der Silikonschirm verschließt den Bronchus durch Selbstexpansion. Die Haken des Retentionsteils festigen die Position im Bronchus. Die bei Inspiration einströmende Luft wird durch den Silikonschirm abgelenkt. Die Druckerhöhung auf den Schirm führt dabei zu einer verstärkten Expansion bei Inspiration und somit auch zu einem dichteren Verschluss (Abb.3.8 B). Ausströmende Luft aus dem überblähten Segment kann dagegen von distal nahezu ungehemmt am Schirmteil vorbeiströmen. Ebenso kann abfließendes Sekret an der Ventilbarriere austreten (Abb. 3.8 C).

Emphasys Zephyr® Endobronchial Valve (EBV)

Das EBV-Ventil besteht aus zwei Teilen, einem *Einweg-Ventil* und einem *Retainer*.

Das *Einweg-Ventil* befindet sich im Zentrum, hat die Form eines Entenschnabels und besteht aus Silikon. Das Ventil öffnet sich bei geringem Atemluft-Druck und schließt sich sobald die Atemluft in entgegengesetzte Richtung strömt. Das Ventil lässt bei Expiration Luft und Sekret hindurch, nicht aber bei Inspiration.

Der *Retainer* dient der Verankerung im Bronchus und sorgt für einen luftdichten Abschluss zwischen Gerät und Bronchuswand. Dadurch wird ein Luftleck um das Ventil herum verhindert. Er besteht aus einem filigranen selbstexpandierenden Gerüst aus einer superelastischen Nitinol-Legierung (Abbildung 3.9). Die Oberfläche ist derart gestaltet, dass sich „diamantenförmige“ Elemente wiederholen und so für einen multiplen Kontakt mit der Bronchialwand sorgen. Dies optimiert den luftdichten Abschluss. Die gesamte Konstruktion ist Silikon-ummantelt um Granulationen durch oder in den Retainer zu verhindern.

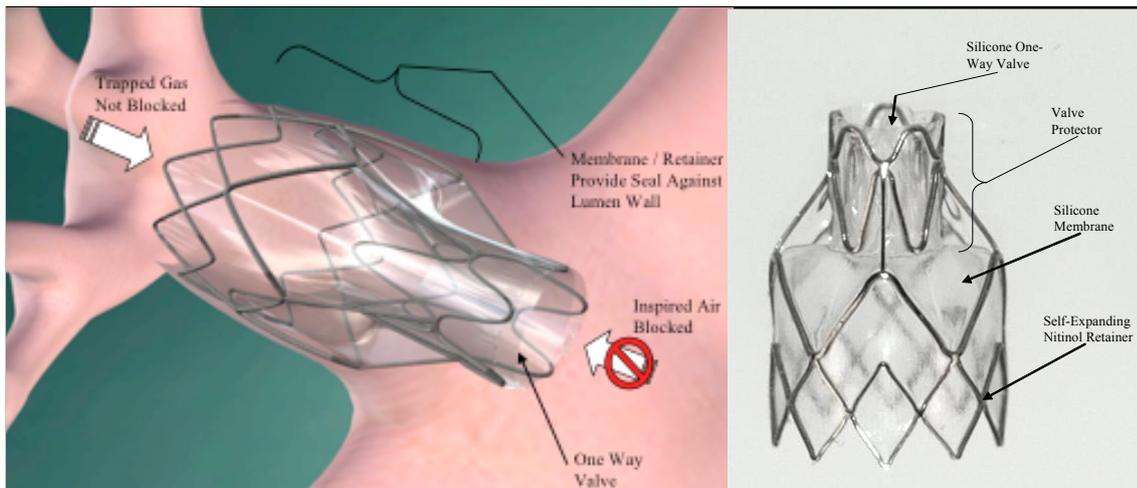


Abbildung 3.9: Aufbau des EBV-Ventils (Fa. Pulmonx)

Das Zephyr-EBV wird derzeit in zwei unterschiedlichen Größen mit verschiedenen Durchmessern hergestellt (4.0-7.0 mm und 5.5-8.5 mm). Eine „typische“ unilaterale Behandlung der Lunge mit Ventilen erfordert in der Regel 3-4 Ventile, anatomische Variationen können den Bedarf an Ventilen entsprechend verändern.

Tabelle 3.5: Technische Einzelheiten des Zephyr EBV-Ventils		
Gegenstandsnummer	Beschreibung \varnothing mm	Größe
EBV -TS 4.0	Zephyr 4.0 EBV	4.0-7.0 mm
EBV -TS 5.5	Zephyr 5.5 EBV	5.5-8.5 mm

Das Zephyr-EBV wird anhand eines biegsamen Einführungskatheters in den Zielbronchus implantiert, der durch den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskops in den Zielbronchus eingeführt wird. Der Katheter passt zu dem jeweils verwendeten Ventil (Zephyr Endobronchial Delivery Catheter, Zephyr 4.0 EDC und Zephyr 5.5 EDC, Abbildung 3.12). Die Implantation erfolgt in drei Schritten. Vor Gebrauch muss das Ventil mit Hilfe eines spezifischen Ladesystems geladen werden (Emphasys Zephyr Loader System, Zephyr 4.0 ELS und Zephyr 5.5 ELS, Abb. 3.11).

Der Zephyr EDC wird in den Arbeitskanal des flexiblen Bronchoskops geschoben. Anhand einer Markierung für die Mindestdiefe kann sichergestellt werden, dass der Zielbronchus lang genug für die Aufnahme der EBV-Vorrichtung ist. Der Zielbronchusdurchmesser muss zwischen dem Höchstwert und dem Mindestwert des EDC-Gehäuses liegen (Abb. 3.10). Abbildung 3.13 zeigt die implantierten Zephyr-EBV-Ventile.



Abbildung 3.10: Zephyr EBV-Insertion mit dem Bronchoskop

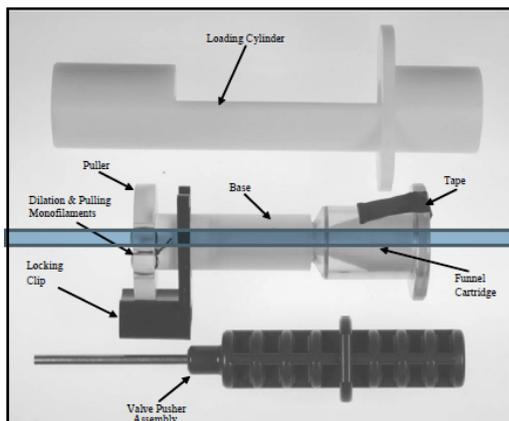


Abbildung 3.11:

Emphasys Zephyr Loader System, ELS

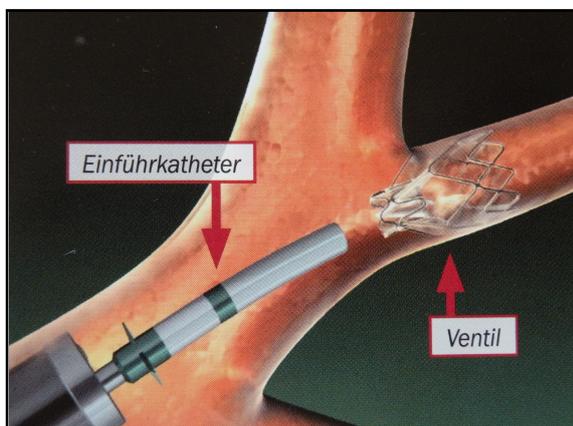


Abbildung 3.12:

Zephyr EDC (Einführkatheter)



Abbildung 3.13:

EBV-Ventil implantiert

3.2.4 Ventil-Lokalisation /Implantationsort

Insgesamt wurden an 11 Patienten in 13 Eingriffen 55 Ventile implantiert, 22 mal wurde ein Spiration IBV verwendet und 23 mal ein Zephyr-EBV-Ventil eingesetzt. Abbildung 3.14 zeigt den von der pneumologischen Klinik Gauting verwendeten Bronchialbaum zur schematischen Darstellung der Bronchialsegmente [57].

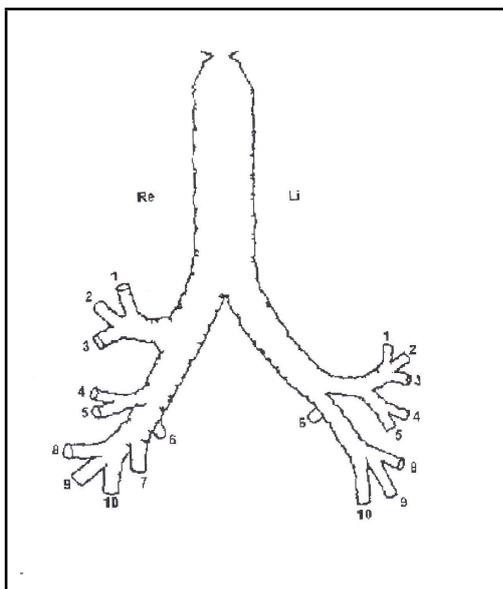


Abbildung 3.14:

Befundskizze Bronchialbaum zur Orientierung bei Ventilimplantation

Bei Ventilimplantation kann die konkrete Lokalisation anhand der entsprechenden Nummerierung der Segmente des Bronchialbaumes geplant werden. Die Graphik dient zur Dokumentation der Implantationsorte.

Zur exakten Beschreibung wird für die entsprechende Seite R (rechts) oder L (links) vorangestellt, die jeweils folgende Zahl beschreibt das Bronchialsegment entsprechend der international gültigen Diktion der anatomischen Topographie. Wenn ein Ventil auf Grund individueller Atypien wie z.B. einem ovalen Querschnitt des gewählten Segmentes nicht in

den geplanten Bronchus eingesetzt werden kann, wählt man in der Regel die Implantation in ein Subsegment, was dann mit den Buchstaben a, b, c, gekennzeichnet ist. Tabelle 3.6 zeigt im Überblick den Implantationsort der bei unseren Patienten implantierten Ventile und deren Anzahl.

Tabelle 3.6: Lokalisationen und Anzahl der an der Pneumologischen Klinik Gauting eingesetzten Ventile			
Oberlappen rechts	Oberlappen links	Unterbappen rechts	Unterbappen links
RB1: 7	LB1: 5	RB6: 3	LB6: 1
RB1a: 1		RB6a:2	distal des LB 6: 1 (zum Verschluss der Segmente 8,9,10)
RB1b: 1		RB6b:1	
RB2: 7	LB2: 4	RB 7: 2	
RB3: 4	LB3: 4	RB8: 3	
RB3a: 2	LB3a: 1	RB9: 2	
RB3b: 1	LB3b: 1	RB10: 2	
Gesamt: 23 Ventile	Gesamt: 15 Ventile	Gesamt: 15 Ventile	Gesamt: 2 Ventile
Summe: 55 Ventile			

Bei unseren Patienten wurde bei acht Patienten neun mal das Zephyr EBV implantiert, drei mal das Spiration IBV verwendet (Tab. 3.6).

Tabelle 3.6: Verwendete Ventiltypen an in Gauting behandelten Patienten zur ELVR; n=11			
Zephyr EBV			Spiration IBV
Zephyr EBV 4.0	Zephyr EBV 5,5	EBV 4,0 + 5,5	
6 Patienten	1 Patienten	1 Patient	3 Patienten
Gesamt: 11 Patienten			

4. Ergebnisse

Bei den Ergebnissen der untersuchten Patienten wurden die klinischen Symptome, die Lungenfunktionswerte, die Blutgaswerte und, soweit vorhanden, die Belastungswerte berücksichtigt und miteinander verglichen. Zusätzlich wurden die radiologischen Veränderungen in den Thorax- und CT- Aufnahmen ausgewertet. Seitens der Lungenfunktion wurden die erfassten Parameter vor der Ventilimplantation, bis vier Wochen nach Ventilimplantation (akute Ergebnisse, im Mittel 14 Tage nach dem Eingriff) sowie die Langzeitergebnisse (im Mittel nach 80 Tagen) bewertet.

4.1. Akute Ergebnisse (im Mittel 14 Tage nach Implantation)

4.1.1 Technik

Die technische Durchführung der Ventilinsertion verlief in allen Fällen reibungslos. Die Ventile konnten sämtlich problemlos platziert werden.

Akut wurde die Lage der Ventile in allen Fällen mittels Röntgenthoraxaufnahme kontrolliert und dargestellt. Vom technischen Standpunkt her verliefen alle Eingriffe erfolgreich und komplikationslos.

4.1.2 Symptome

Bei fünf der elf untersuchten Patienten kam es unmittelbar nach Ventilimplantation zu einer subjektiven Verbesserung der respiratorischen Situation (z.B. Rückgang der thorakalen Enge), bei zwei Patienten war ein Rückgang der Belastungs-Atemnot zu verzeichnen. Zwei Patienten gaben an eine „Abnahme des Druckgefühls im Oberbauch“ jedoch keine Veränderung der Belastungsdyspnoe zu verspüren.

Drei Patienten empfanden keine subjektive Verbesserung, auch nicht der Patient, bei dem der Eingriff zweimal durchgeführt wurde. Bei ebenso drei von ihnen verschlechterte sich die respiratorische Situation, die Belastungsdyspnoe nahm nach der Ventilimplantation zu, ein Patient klagte über zunehmende Luftnot auch in Ruhe trotz Langzeitsauerstofftherapie und nicht-invasiver Heimbeatmung.

Bei drei Patienten musste nach dem Eingriff eine Infektexacerbation der Atemwege antibiotisch behandelt werden. Bei einem kam es zu einer starken Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit nur sehr zögerlicher Stabilisierung des Allgemeinbefindens.

4.1.3 Röntgen

Neben den bekannten Zeichen der Lungenüberblähung konnten in der Röntgen-Thorax-Aufnahme in 2 Ebenen auch andere Veränderungen erfasst werden. Bei zwei Patienten waren die Zwerchfelle postoperativ deutlich weniger abgeplattet (was auch auf die Expiration zum Ausschluss eines Pneumothorax zurückzuführen war), einmal war eine fleckig-netzige Infiltration des rechten Unterlappens zu erkennen. Zwei Patienten wiesen nach dem Eingriff einen Pneumothorax auf, der jeweils mit einer Drainage versorgt werden musste. Nach erfolgreicher Drainage trat bei einem Patienten eine partielle, bei einem eine komplette Oberlappenatelektase ein (Tab. 4.1).

n=11	Anzahl	Anteil
abgeflachte Zwerchfelle	4	36 %
Infiltrate	1	9 %
Pneumothorax	2	18 %
Atelektase	2	18 %
keine Änderung	4	36 %

4.1.4 Lungenfunktion/ Blutgase/ Belastung

Die akuten *Lungenfunktionsergebnisse* zeigten nach der Implantation bei allen Patienten Veränderungen im Vergleich zu den Messungen vor Ventilimplantation. Die FEV1 verbesserte sich im Gesamtkollektiv im Mittel von 0,94L auf 1,02L um 0,08L entsprechend 3% vom Soll. Die Vitalkapazität erhöhte sich um 0,03L (1% vom Soll). Das Residualvolumen (-0,43L/-17%), die TLC (-0,38L/ -6%) und das ITGV (-0,15L/ -6%) zeigten eine deutliche Abnahme, die IC (+0,003L/+1%) änderte sich nicht wesentlich. Der Gesamtemwegswiderstand (R tot) ging leicht zurück (-0,08 kPa/L/s/-27%). Die Diffusionskapazität stieg um 0,15 mmol/min/kPa (2%) an.

Bei der *Blutgasanalyse* verschlechterte sich der Sauerstoffpartialdruck um 3mmHg bei 2 Litern nasaler O₂-Gabe, der pCO₂ blieb unverändert (+0,5 mm Hg).

Im 6-Minuten-Belastungstest verbesserte sich die Wegstrecke um durchschnittlich 46m, bzw. 7% vom Soll. Tabelle 4.2 gibt einen Überblick über die erfassten Parameter und deren Entwicklung nach dem Eingriff.

Tabelle 4.2: Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor und 14 Tage nach Ventilimplantation (Akutergebnisse); n = 12 Eingriffe (bei elf Patienten)

Parameter	vor Implantation			n	nach Implantation (d14)			n	△	p-Wert
		±				±				
FEV1 [L]	0,940	±	0,46	12	1,02	±	0,51	12	+ 0,08	0,110
FEV1 [%]	34	±	14,80	12	37	±	14,16	12	+ 3	0,342
VC [L]	2,53	±	0,92	12	2,56	±	0,79	12	+ 0,03	0,744
VC [%]	68	±	16,88	12	69	±	15,64	12	+1	0,679
TLC [L]	8,49	±	1,01	12	8,11	±	0,84	12	-0,38	0,087
TLC [%]	136	±	16,18	12	130	±	15,32	12	-6	0,102
IC [L]	1,613	±	0,55	12	1,616	±	0,52	12	+0,003	0,968
IC [%]	56	±	16,99	12	57	±	12,19	12	+1	0,897
RV [L]	5,98	±	1,27	12	5,55	±	1,06	12	-0,43	0,099
RV [%]	255	±	58,62	12	237	±	51,87	12	-18	0,114
ITGV [L]	6,75	±	0,95	12	6,50	±	0,98	12	-0,15	0,175
ITGV [%]	201	±	28,34	12	194	±	33,12	12	-7	0,280
R tot [kPa/L/s]	0,83	±	0,37	12	0,75	±	0,37	12	-0,08	0,136
R tot [%]	277	±	125,33	12	250	±	125,24	12	-27	0,137
DCO [mmol/min/kPa]	2,03	±	0,57	10	2,18	±	0,87	6	+0,15	0,530
DCO [%]	22	±	6,17	10	24	±	9,57	6	+ 2	0,526
P O ₂ [mm Hg]	63	±	15,04	12	60	±	11,42	12	-3	0,661
P O ₂ [%]	79	±	18,61	12	78	±	24,12	12	-1	0,901
P CO ₂ [mm Hg]	40	±	6,40	12	40,5	±	8,36	11	+ 0,5	0,723
P CO ₂ [%]	107	±	17,35	12	100	±	23,12	11	-7	0,248
6-MWT [m]	241	±	79	11	287	±	120	4	+ 46	0,323
6-MWT [%]	44	±	12,65	11	49	±	14,47	4	+ 5	0,109

4.1.5 Komplikationen

Als akute Komplikationen traten unmittelbar nach dem Eingriff zweimal ein Pneumothorax und 3 Infektexacerbationen der Atemwege auf (Tab. 4.3). Letztere wurden jeweils antibiotisch behandelt. Ursache für das Auftreten eines Pneumothorax dürfte die rasche Expansion des Unterlappens sein - bedingt durch das schnelle Eintreten der Oberlappenatelaktase.

Tabelle 4.3: Art und Anzahl akuter Komplikationen nach Ventilimplantation

Komplikation	Anzahl	Anteil
Pneumothorax	2	18 %
Infektexacerbation	3	27 %

4.2 Langzeitergebnisse

Zehn der elf Ventil-Patienten wurden im Mittel 80 Tage (32-137) nach Ventilimplantation verlaufsbeobachtet.

4.2.1 Technik

Sitz und Position der Ventile wurden bei allen Patienten röntgenologisch überprüft. Ein Patient hustete 1 Ventil aus (RB6 hatte einen zu kurzen Segmentbronchus), welches in einem zweiten Eingriff ersetzt wurde. Bei einem weiteren Patienten wurde eine Dislokation festgestellt, bedingt durch einen ovalen Querschnitt des Bronchus. Hier mussten zum Verschluss des Lappens zwei kleinere Ventile in die Subsegmente nachimplantiert werden.

4.2.2 Symptome

Von den fünf Patienten die akut von der Ventilimplantation profitiert hatten wiesen im weiteren Verlauf noch vier eine weitere subjektive Besserung auf. Auch der Patient, der zunächst nur eine „Besserung des thorakalen Druckgefühls“ verspürte, zeigte nach der Rehabilitation eine Verbesserung der respiratorischen Parameter. Die muskuläre Leistungsfähigkeit nahm zu, Treppenssteigen bis zu einer Etage war wieder möglich. Ruhedyspnoe bestand bei keinem der vier auch im Verlauf profitierenden Patienten.

Die sechs anderen Patienten, die schon im Akutergebnis keine Besserung verspürt hatten, konnten auch im Verlauf nicht profitieren. Die Belastungsatemnot hielt an, bei einem Patienten verschlechterte sich die respiratorische Situation sogar, woraufhin die Ventile 2 Monate nach Implantation entfernt wurden. Im weiteren Verlauf wurde der Patient einer Lungentransplantation zugeführt. Die drei Patienten mit akuter Infektexacerbation hatten auch im Verlauf erneute Atemwegsinfekte. Bei einem Patienten entwickelten sich eine lebensbedrohliche Ruhedyspnoe, Beinödeme und starke Schmerzen im Bereich des rechten Hemithorax. Der Patient wurde mit einem Flüssig-Sauerstoffgerät versorgt.

4.2.3 Röntgen

Bei sechs Patienten war auch im Langzeitverlauf keine radiologische Veränderung der durch Ventile verschlossenen Lungenareale erkennbar. Bei einem Patienten entwickelte sich nach einem Monat eine ventrobasale Dystelektase. Die bei einem Patienten nach dem Eingriff eingetretene „Sofort“-Atelektase persistierte dauerhaft. Bei einem Patienten wurden ein Jahr nach Verschluss des linken Oberlappens mit dem IBV-Spiration-Ventil die beiden zunächst offen gelassenen Segmente mit zwei weiteren Ventilen verschlossen. Dies führte auch bei diesem Patienten zu einer Atelektasenbildung im linken Oberlappen, die radiologisch sichtbar war (Tab. 4.4).

Bei den Patienten, die klinisch keine Verbesserung verspürten, waren in einem Fall geringgradige Bronchiektasien und Bronchioloektasien festzustellen. Im übrigen bestanden bei allen Patienten auch im Langzeitverlauf weiterhin die bekannten Zeichen der Überblähung.

Tabelle 4.4: Röntgenologische Langzeitveränderungen des Patientenkollektivs	
vom Eingriff profitierende Patienten; n=4	nicht profitierende Patienten; n=5
Dystelektasen/Atelektasen: 3	Bronchiektasien/Bronchioloektasien: 1
keine Veränderung: 1	keine Veränderung: 4

4.2.4 Lungenfunktion / Blutgase / Belastung

Abbildung 4.1 und Tabelle 4.5 geben einen Überblick über die Entwicklung der gemessenen Lungenfunktions-, Blutgas- und Belastungsparameter.

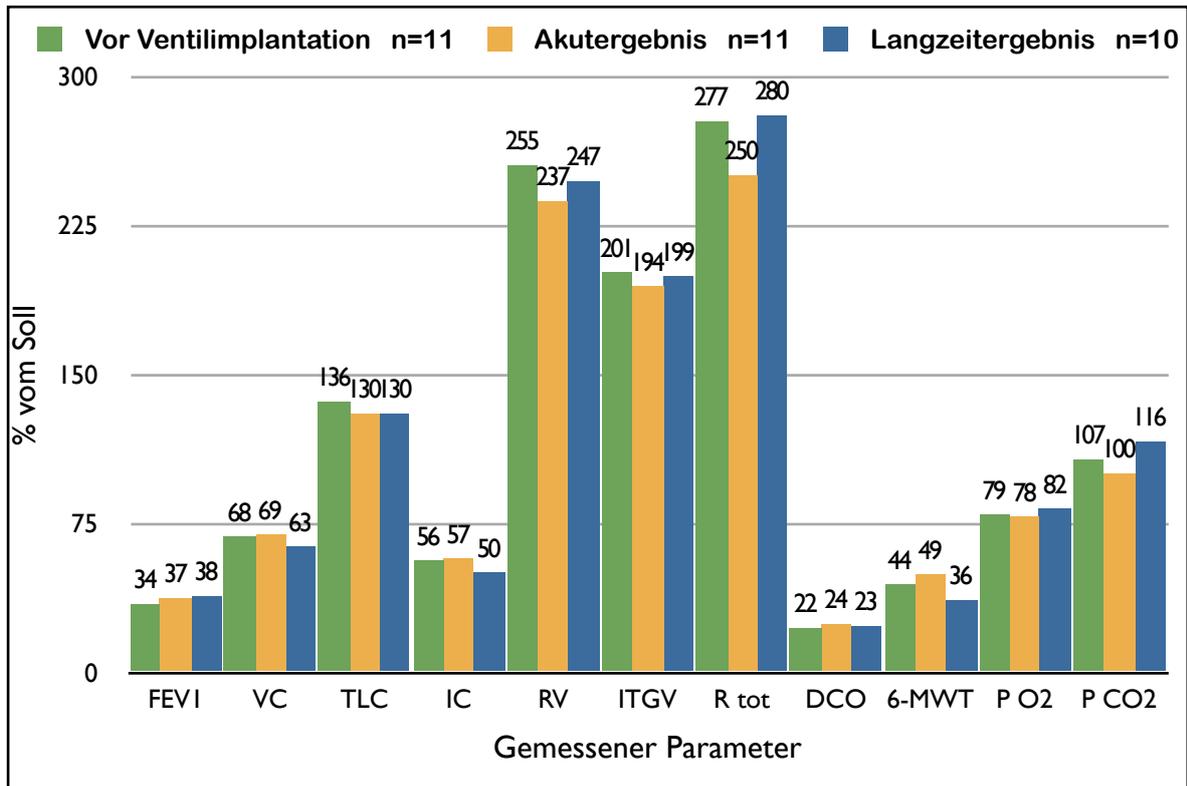


Abbildung 4.1: Entwicklung der gemessenen Parameter akut sowie im Langzeitverlauf [% vom Soll]

Um eine bestmögliche Gesamtübersicht zu gewährleisten werden in Tabelle 4.5 sowohl die Akutergebnisse (Wiederholung aus Tabelle 4.2) als auch die Langzeitergebnisse dargestellt.

Tabelle 4.5: Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor, 14 und 80 Tage nach Ventilimplantation; n = 12 Eingriffe (bei elf Patienten)

Parameter	Ausgangswert			Akutergebnisse					Langzeitergebnisse				
	vor Implantation		n	nach Implantation		n	Δ	p-Wert	Verlauf (d80)		n	Δ	p-Wert
FEV1 [L]	0,94	± 0,46	12	1,02	± 0,51	12	+ 0,08	0,110	1,03	± 0,61	11	+0,09	0,057
FEV1 [%]	34	± 14,8	12	37	± 14,2	12	+ 3	0,342	38	± 16,43	11	+4	0,083
VC [L]	2,53	± 0,92	12	2,56	± 0,79	12	+ 0,03	0,744	2,35	± 0,99	11	-0,21	0,517
VC [%]	68	± 16,9	12	69	± 15,6	12	+1	0,679	63	± 19,26	11	-5	0,079
TLC [L]	8,49	± 1,01	12	8,11	± 0,84	12	-0,38	0,087	8,12	± 1,52	11	-0,37	0,638
TLC [%]	136	± 16,2	12	130	± 15,3	12	-6	0,102	130	± 22,40	11	-6	0,616
IC [L]	1,61	± 0,55	12	1,62	± 0,52	12	+0,003	0,968	1,44	± 0,72	10	-0,17	0,564
IC [%]	56	± 17	12	57	± 12,2	12	+1	0,897	50	± 20,43	10	-6	0,382
RV [L]	5,98	± 1,27	12	5,55	± 1,06	12	-0,43	0,099	5,78	± 1,97	11	-0,20	0,798
RV [%]	255	± 58,6	12	237	± 51,9	12	-18	0,114	247	± 97,08	11	-8	0,891
ITGV [L]	6,75	± 0,95	12	6,50	± 0,98	12	-0,15	0,175	6,67	± 1,63	11	-0,08	0,961
ITGV [%]	201	± 28,3	12	194	± 33,1	12	-7	0,280	199	± 47,09	11	-2	0,970
R tot [kPa/L/s]	0,83	± 0,37	12	0,75	± 0,37	12	-0,08	0,136	0,84	± 0,36	10	+0,01	0,085
R tot [%]	277	± 125	12	250	± 125	12	-27	0,137	280	± 110	10	+3	0,324
DCO [mmol/min/kPa]	2,03	± 0,57	10	2,18	± 0,87	6	+0,15	0,530	2,05	± 1,06	6	+0,02	0,689
DCO [%]	22	± 6,17	10	24	± 9,57	6	+ 2	0,526	23	± 10,82	6	+1	0,896
P O ₂ [mm Hg]	63	± 15	12	60	± 11,4	12	-3	0,661	65	± 15,22	9	+2	0,779
P O ₂ [%]	79	± 18,6	12	78	± 24,1	12	-1	0,901	82	± 18,63	9	+3	0,673
P CO ₂ [mm Hg]	40	± 6,40	12	40,5	± 8,36	11	+ 0,5	0,723	40	± 8,84	9	0	0,625
P CO ₂ [%]	107	± 17,4	12	100	± 23,1	11	-7	0,248	116	± 40,14	9	+9	0,447
6-MWT [m]	241	± 79	11	287	± 120	4	+ 46	0,323	205	± 116	7	-36	0,574
6-MWT [%]	44	± 12,7	11	49	± 14,5	4	+ 5	0,109	36	± 19,03	7	-8	0,446

Die Auswertung des Gesamtkollektivs ergibt folgende wichtigste Trends:

Die Überblähung geht unmittelbar nach Ventilimplantation zurück (TLC: -0,38L/-6%, RV: -0,43L/-18%, ITGV:-0,15L/ -7%). Im Langzeitverlauf steigen RV (-0,20L/-8%) und ITGV (-0,08L/-2%) allerdings wieder an, erreichen aber nicht die Ausgangswerte vor Intervention. Die Verbesserung der TLC bleibt im Akut- und Langzeitergebnis gleich.

Der bronchiale Strömungswiderstand verbessert sich im Akutergebnis deutlich (R tot: -0,08kPa/L/s/-27%), verschlechtert sich aber im Langzeitverlauf sogar über den Ausgangswert hinaus (R tot:+0,01kPa/L/s/+3%).

Einzig die FEV1 (+0,09L/+4%) und die DCO (+0,02mmol/min/kPa/+1%) verbessern sich auch im Langzeitverlauf, dies jedoch nur um je einen Prozent vom Soll.

Da nach dem Kolmogorov-Smirnov-Test keine Normalverteilung der erhobenen Werte vorlag war eine Signifikanzaussage nicht möglich. Der p-Wert wurde anhand des Wilcoxon-Verfahrens errechnet und bezieht sich auf den Vergleich der Messungen vor Ventilimplantation mit dem Akutergebnis und mit dem Langzeitergebnis. Es konnten keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen des Gesamtkollektivs ermittelt werden.

Tabelle 4.6 und Abbildung 4.2 fasst die gemessenen Parameter gesondert für die drei Patienten zusammen, die durch die Ventilimplantation eine *Atelektase* entwickelten.

Tabelle 4.6: Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor Implantation, im Akutergebnis und im Langzeitergebnis bei Patienten mit Atelektasenbildung; n=3					
Parameter	Ausgangswert	Akutergebnis	△	Langzeitergebnis	△
FEV1 [L]	0,86	0,91	+0,05	1,05	+0,19
FEV1 [%]	31	33	+2	38	+7
VC [L]	2,26	2,31	+0,05	2,39	+0,13
VC [%]	61	62	+1	64	+3
TLC [L]	8,06	7,13	-0,93	6,86	-1,20
TLC [%]	129	114	-15	110	-19
IC [L]	1,59	1,49	-0,10	1,60	+0,01
IC [%]	56	52	-4	56	0
RV [L]	5,80	4,71	-1,09	4,19	-1,61
RV [%]	248	201	-47	179	-69
ITGV [L]	6,47	5,64	-0,83	5,38	-1,09
ITGV [%]	193	168	-25	161	-32
R tot [kPa/L/s]	0,83	0,75	-0,08	0,64	-0,19
R tot [%]	277	250	-27	213	-64
DCO [mmol/min/kPa]	1,76	1,75	-0,01	2,64	+0,88
DCO [%]	19	19	0	29	+10
P O ₂ [mm Hg]	55	53	-2	61	+6
P O ₂ [%]	68	65	-3	75	+7
P CO ₂ [mm Hg]	39	41	+2	34	-5
P CO ₂ [%]	103	108	+5	89	-14
6-MWT [m]	185	290	+105	297	+112
6-MWT [%]	32	50	+18	51	+19

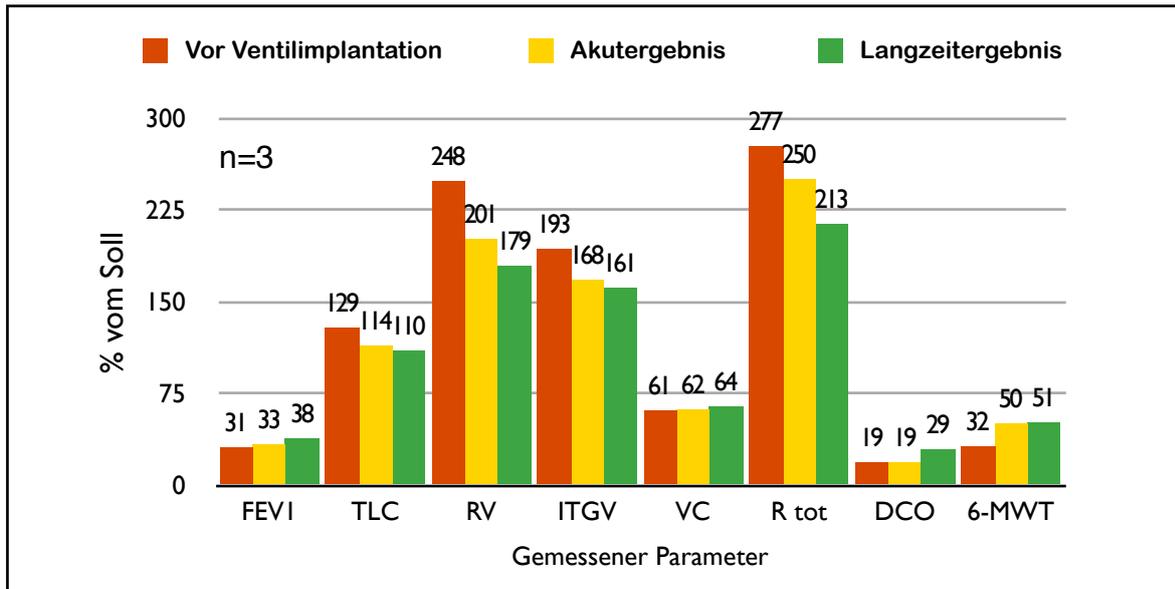


Abbildung 4.2 Entwicklung der wichtigsten Parameter bei den Patienten mit Atelektasenbildung akut und im Verlauf [% vom Soll]; n=3

Es wird deutlich, dass die drei Patienten mit Atelektase einen stärkeren Rückgang der Überblähung verzeichnen, als das Gesamtkollektiv. Im Akutergebnis gehen RV (-1,09L/-47%), ITGV (-0,83L/-25%) und die TLC (-0,93L/-15%) im Durchschnitt deutlich zurück. Die Resistance nimmt ab (Rtot: -0,08 kPa/L/s/-27%) und der 6-MWT steigert sich um 105m (+18%). Die Werte des FEV1 (+2%), der VC (+1%) und der IC (-4%) verhalten sich dagegen ähnlich wie im Gesamtkollektiv.

Im Langzeitergebnis nehmen auch die FEV1 (+0,19L/+7%) und die VC (+0,13L/+3%) deutlich zu, die Überblähung nimmt weiter ab (RV: -1,61L/-69%; ITGV: -1,09L/-32%; TLC: -1,20L/-19%) und die Leistungsfähigkeit steigt im 6-MWT um 112m zum Ausgangswert (+19%). Der Atemwegswiderstand geht deutlich zurück (Rtot: -0,19 kPa/L/s/-64%) und die Diffusionskapazität erhöht sich um 10% (+0,88mmol/min/kPa).

In Tabelle 4.7 werden die wichtigsten klinischen Ergebnisse getrennt für die Patientengruppen „Zephyr-EBV“ und „IBV-Spiration“ dargestellt.

Parameter	Zephyr - EBV (n=8)		IBV - Spiration (n=3)	
	akut	Verlauf	akut	Verlauf
Δ FEV1	+ 3 %	+ 4%	+ 1 %	+ 2 %
Δ RV	- 20 %	+ 4 %	- 9 %	+ 3 %
Δ 6-MWT	+ 9 %	-19 %	+ 2 %	+ 8 %
Atelektase	2	0	0	1

Mit dem Zephyr-EBV wurden eine komplette und eine partielle, mit dem IBV-Spiration eine komplette Atelektase erzielt. Die Lungenfunktionswerte zeigen für das Zephyr-EBV-Ventil leichte Vorteile.

4.2.5 Komplikationen

Wie schon bei den akuten Komplikationen trat in drei Fällen eine erneute Infektexacerbatation auch im Verlauf auf. Einmal wurden dabei im Antibiogramm *Stenotrophomonas maltophilia* und einmal *Pseudomonas aeruginosa* isoliert, diese Patienten wurden längerfristig antibiotisch behandelt.

Bei einem Patienten konnten bei der bronchoskopischen Verlaufskontrolle **Kollateralventilationen** festgestellt werden, die sich durch atemsynchrones Öffnen und Schließen eines Ventils manifestierten. Es handelte sich um den Patienten, bei dem in zwei Eingriffen beide Oberlappen mit endobronchialen Ventilen versorgt wurden. Die Ventile wurden sieben Monate nach dem ersten Eingriff und vier Monate nach dem zweiten wieder entfernt. Der Patient wurde in die Warteliste zur Lungentransplantation aufgenommen.

Bei einem Patienten wurden die Ventile 3 Monate nach Implantation wegen Ineffektivität wieder entfernt.

Ein Patient, bei dem die Ventile wegen zunehmender klinischer Verschlechterung wieder entfernt wurden, verstarb einen Monat nach Lungentransplantation an einer abstoßungsbedingten bronchiolitis obliterans.

4.3 Kasuistik

Bei einem unserer Patienten waren die Verbesserung des Allgemeinzustandes und der Lungenfunktionswerte nach Bildung einer Atelektase infolge Ventilimplantation besonders eindrucksvoll. Nachfolgend wird dieser Fall exemplarisch geschildert.

4.3.1 Anamnese

Es handelte sich um einen 60-jährigen männlichen Patienten, der im Dezember 2008 in unserer Klinik vorstellte, um Behandlungsmöglichkeiten seiner zunehmenden Atemnot zu eruiieren.

Seit über zehn Jahren war er an COPD erkrankt. Der Patient rauchte seit etwa 40 Jahren täglich 15-20 Zigaretten (\approx 60 packyears) und litt in den letzten Jahren vermehrt an zunehmender Belastungsdyspnoe. Es bestand chronischer Husten mit Auswurf, die Atemgeräusche waren leise. Seit 2002 erfolgte eine medikamentöse antiobstruktive Therapie mit oralem Theophyllin, inhalativ verabreichten langwirksamen Betamimetika und Anticholinergika in Kombination mit topischen Steroiden. Zusätzlich hatte der Patient ein Flüssigsauerstoffgerät für die Nacht.

Die Erkrankung zeigte eine schleichende, für den Patienten nur sehr langsam wahrnehmbare Verschlechterung der Belastungsatemnot. Eine Etage Treppensteigen war nur mit Mühe zu bewältigen, im Anschluss musste länger pausiert werden.

Dem Patienten wurde für Beginn 2009 die Möglichkeit einer Ventilimplantation in Aussicht gestellt. Der Eingriff wurde für Ende Januar angesetzt. Da man bronchoskopisch eine Einengung des S1-Ostiums festgestellt hatte, wurde bis zum Eingriff abschwelende Medikation verordnet.

4.3.2 Klinische Befunde

Der Patient hatte einen Puls von 88 /min und einen Blutdruck von 130/80, sein Ernährungszustand war normal, sein Allgemeinzustand durch die Atemnot reduziert. Es bestanden ausgeprägte Belastungsdyspnoe, keine Lippenzyanose, der kardiale Befund war unauffällig.

Die Lungenfunktion zeigte deutliche Zeichen der Obstruktion und Überblähung. Die Vitalkapazität war vermindert (59% vom Soll), die TLC und das Residualvolumen stark erhöht (TLC=125% vom Soll, RV=249 % vom Soll) und die FEV1 (0,72L= 23% vom Soll) stark eingeschränkt (Tab.4.8).

Gemessener Parameter	Soll-Wert [L]	Ist-Wert vor dem Eingriff [L]	% vom Soll vor dem Eingriff
TLC	5,43	8,23	125
RV	1,66	5,81	249
VC	3,18	2,42	59
FEV1	2,29	0,72	23

Die Blutgasanalyse ergab eine ausgeprägte Hypoxämie, die durch Gabe von Sauerstoff voll reversibel war (Tab. 4.9). Im 6-Minuten-Gehtest wurde eine Strecke von 294 m erreicht, was 45% vom Soll entsprach (Tab. 4.10).

Gemessener Parameter	ohne O ₂	mit 2L O ₂	% vom Soll	
			ohne O ₂	mit 2L O ₂
pO ₂ [mmHg]	56	84	66	100
pCO ₂ [mmHg]	49	49	129	129
BE	2,92	2,8	324	310
pH	7,38	7,38	100	100

Belastungstest	Gehstrecke vor Implantation	% vom Soll (= 654m)
6-Minuten-Gehtest	294m	45

Die Thoraxübersichtaufnahme zeigte eine ausgeprägte Rarefizierung der Lungenstrukturen im rechten Oberfeld, Zwerchfelltiefstand beidseits sowie eine vermehrte Transparenz im rechten Oberlappen (Abb. 4.3). Nebenbefundlich fand sich eine ältere Rippenserienfraktur links. Die Hili waren plump und scharf abgesetzt als möglicher Ausdruck einer pulmonalen Hypertonie.

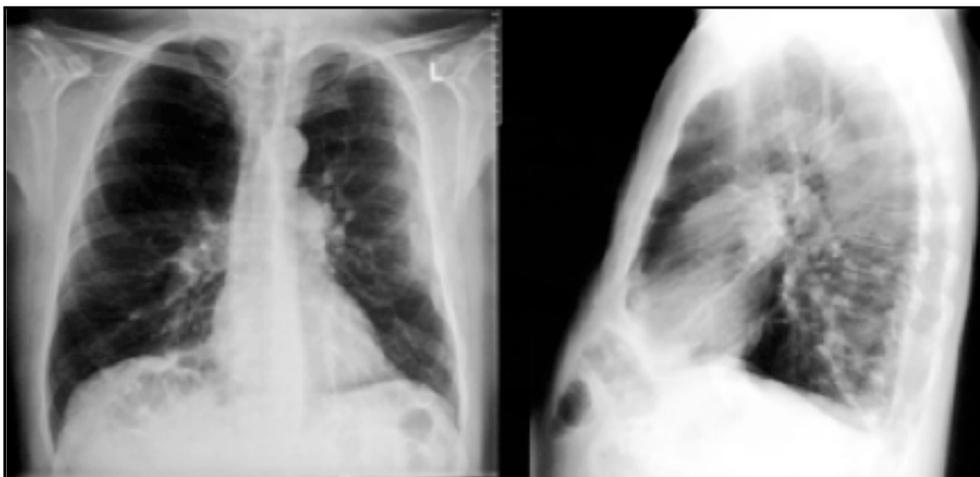


Abbildung 4.3: Röntgenthoraxaufnahme vor Ventilimplantation

Im HR-CT war ein massives panlobuläres Lungenemphysem des rechten Lungenmittel- und -oberfeldes zu erkennen, das die gesamte Lungenspitze sowie das dorsale Mittelfeld einschloß. Die ausgedehnten nahezu strukturlosen Areale zeigten partiell winzigste streifige Strukturen (Abb.4.4 A+B). Es ließen sich diskrete

zentri- bis panlobuläre emphysematöse Veränderungen auch im Bereich der linken Lungenspitze charakterisieren. Beide Lungenunterfelder waren nahezu unauffällig (Abb.4.4 C).

Die Überblähung war am stärksten ausgeprägt in beiden Oberlappen sowie den apikalen Bereichen beider Unterlappen und im Mittellappen. Rechtsseitig fanden sich mehrere große Bullae mit einem maximalen Durchmesser von ca. 11 cm. Nebenbefundlich fanden sich in beiden Lungen kleine Rundherde bis zu einem Durchmesser von 8 mm (Abb.4.5).

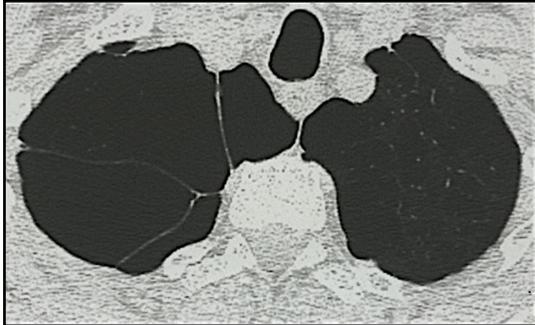


Abbildung 4.4 A:

HR-CT Lungenoberfeld



Abbildung 4.4 B:

HR-CT Lungenmittelfeld



Abbildung 4.4 C:

HR-CT Lungenunterfeld



Abbildung 4.5:

HR-CT Thorax transversal

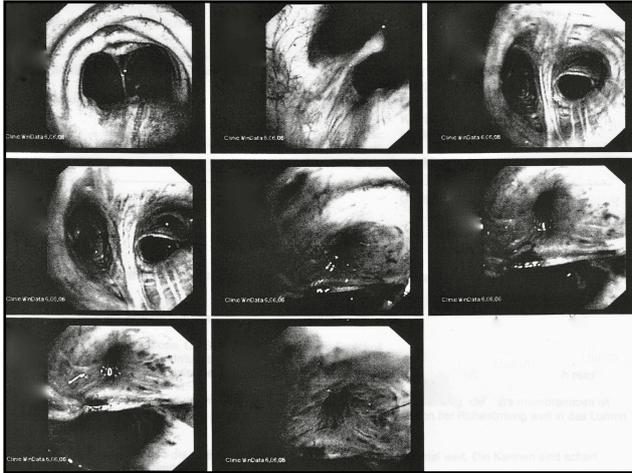


Abbildung 4.6:

Bronchoskopiebefund vor Ventilimplantation.

Bronchoskopisch ergab sich der Aspekt einer chronischen hypertrophen Bronchitis. Das S1-Ostium rechts war durch zirkuläre Schleimhautschwellung hochgradig eingengt, die eine Ventilimplantation zunächst unmöglich machte. Die Trachea verlief gerade, Knorpelspannen waren unauffällig, die Pars membranacea war normal beweglich, sie wölbte sich bei Ruheatmung verstärkt in das Lumen vor. Die Bronchialschleimhaut war verdickt, sonst nicht wesentlich verändert. Das Sekret war vermehrt zäh (Abb.4.6)

4.3.3 Diagnose

Die klinischen und lungenfunktionsanalytischen Befunde des Patienten ergaben eine COPD im Stadium IV nach GOLD auf dem Boden eines Oberfeld-betonten panlobulären Lungenemphysems. Es lag eine respiratorische Globalinsuffizienz vor mit mäßiger auf Sauerstoffgabe voll reversibler Hypoxämie und geringer Hyperknapie.

4.3.4 Therapie

Ende Januar 2009 wurde eine endoskopische Lungenvolumenreduktion durchgeführt. Der Eingriff erfolgte in Vollnarkose in kombiniert starr/flexibler Technik. Es wurden vier endobronchiale Ventile vom Typ **Zephyr EBV** implantiert. Zwei Ventile wurden in den S1-Bronchus, je eines in S2 und S3 platziert (Abb.4.7).Die antiobstruktive medikamentöse Therapie wurde beibehalten.

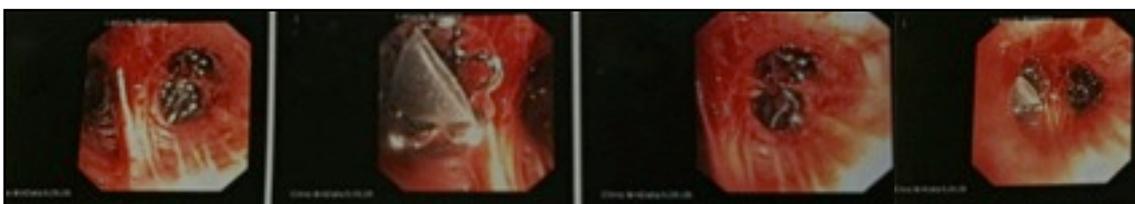


Abbildung 4.7: Implantierte EBV-Ventile am Patienten

Unmittelbar nach dem Eingriff kam es zur Ausbildung eines *iatrogenen Pneumothorax*, der sich durch eine erste Drainage nur partiell ausdehnte, sodass am Folgetag eine 2. Thoraxdrainage platziert wurde. Unter Soganlage kam es zu einer allmählichen Entfaltung der Lunge, sodass zwei Tage nach dem Eingriff bereits die erste und nach weiteren 4 Tagen die zweite Drainage entfernt werden konnte (Abb. 4.8).

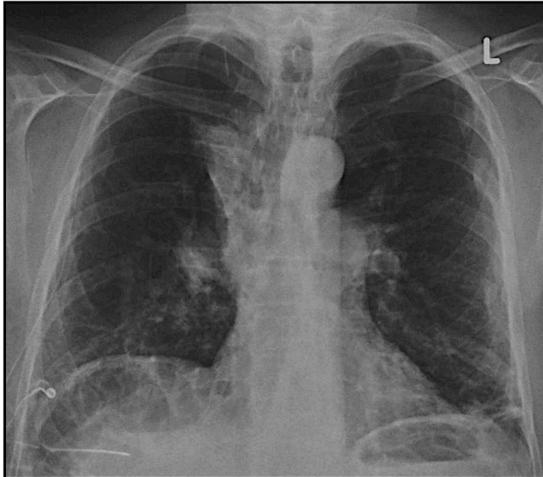


Abbildung 4.8:

Thoraxübersichtsaufnahme nach Ventilimplantation mit Drainage (links am Bildrand)

4.3.5 Ergebnisse

Lungenfunktionsanalytisch war eine deutliche Abnahme der Überblähung zu verzeichnen, das Residualvolumen verminderte sich um fast 2000ml (Tab. 4.10.). Gleichzeitig zeigte sich ein Anstieg der Vital- und der 1-Sekundenkapazität um je etwa 500ml (Tab. 4.10, Abb. 4.9).

Tabelle 4.10: Lungenfunktionswerte vor und nach Ventilimplantation im Vergleich							
Gemessener Parameter	Soll-Wert [L]	Ist-Wert vor dem Eingriff [L]	% vom Soll vor dem Eingriff	Ist-Wert nach EBV-Impl. [L]	% vom Soll nach EBV-Impl.	△ Absolut-Wert [L]	△ % vom Soll
TLC	5,43	8,23	125	6,9	105	-1,33	-20
RV	1,66	5,81	249	3,91	168	-1,9	-81
VC	3,18	2,42	59	2,99	73	+ 0,57	+ 14
FEV1	2,29	0,72	23	1,18	38	+ 0,46	+ 15

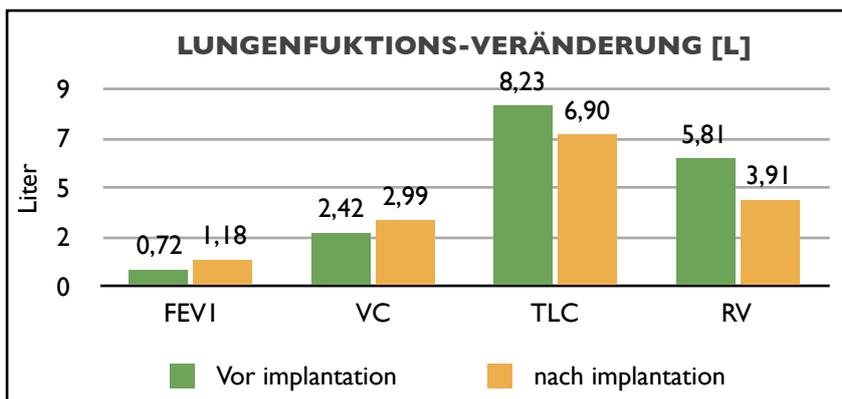


Abbildung 4.9:

Entwicklung der Lungenfunktion nach Ventilimplantation

Die Hypoxie änderte sich zunächst nicht, die Hyperkapnie nahm geringfügig ab (Tab 4.11). Die geleistete Gehstrecke von 410 Metern entsprach 63 % vom Soll (654 m) und dokumentierte eine eindrucksvolle Verbesserung der körperlichen Belastbarkeit um 116 m, entsprechend 18% vom Soll (Tab. 4.12).

Tabelle 4.11: Blutgaswerte im Vergleich vor und nach Ventilimplantation			
Gemessener Parameter	ohne O ₂ vor Implantation	ohne O ₂ nach Implantation	△ [mmHg]
pO ₂ [mmHg]	56	53	-3
pCO ₂ [mmHg]	49	43	-6

Tabelle 4.12: 6-Minuten-Gehtest vor und nach Ventilimplantation				
Belastungstest	vor Implantation		nach Implantation	
	Gehstrecke	% vom Soll	Gehstrecke	% vom Soll
Soll = 654m				
6-MWT	294m	45	410m	63

Radiologisch imponierten die Ausbildung einer kompletten Atelektase des rechten Oberlappens und ein deutlicher Zwerchfellhochstand rechts (Abb. 4.10).

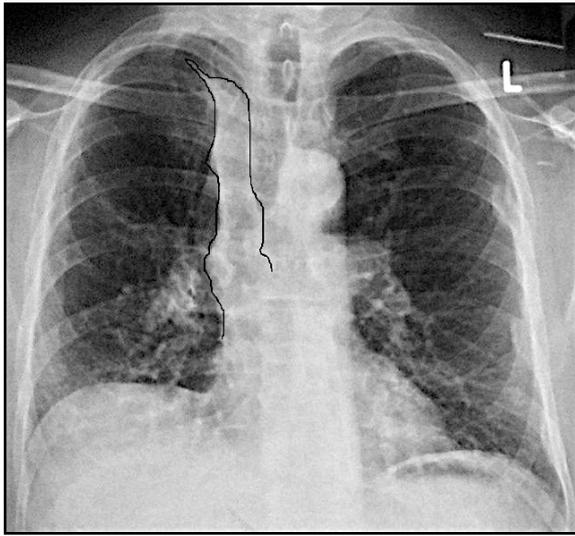


Abbildung 4.10:

Röntgenthorax nach Ausbildung einer Oberlappenatelektase (Markierung)

4.3.6 Verlauf

Die Lungenfunktionswerte sowie der Belastungstest verbesserten sich im Langzeitverlauf noch geringfügig, der Allgemeinzustand des Patienten und die reduzierte Belastungsdyspnoe blieben stabil.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass dieser Patient von der Implantation endobronchialer Ventile deutlich profitieren konnte. Sein Allgemeinzustand, seine Lebensqualität und die Lungenfunktion verbesserten sich durch den Eingriff eindrucksvoll.

5. Diskussion

5.1 Zusammenfassung der wichtigsten Ergebnisse

In der Pneumologischen Klinik Gauting wurde von August 2008 bis April 2010 an elf Patienten in zwölf Eingriffen eine endobronchiale Ventilimplantation mit dem Ziel der endoskopischen Lungenvolumenreduktion durchgeführt. Die Heterogenität des Emphysems wurde durch Analyse der CT-Daten bei allen Patienten bestätigt. Insgesamt wurden 55 endobronchiale Ventile (im Schnitt 5 Ventile pro Person) implantiert. Die Eingriffe erfolgten sämtlich mit dem starren Bronchoskop in Vollnarkose. Endpunkte der Beobachtungsstudie waren Lungenfunktion, Lebensqualität/Belastungsdyspnoe und die Geh-Strecke im 6-Minuten Gehstest (6-MWT).

Vor Intervention lagen die FEV1 im Mittel bei 0,94L (0,60L-0,97L), das Residualvolumen bei 5,98L (4,77L-7,00L) und die Gehstrecke bei 241m (150m-324m). Nach Intervention verbesserte sich die FEV1 akut um 0,08L auf 1,02L (0,43L-1,19L), das RV ging um 0,43L zurück (3,91L-6,97L) und der 6-MWT steigerte sich um 46m auf 287m (170m-330m).

Im Langzeitverlauf stieg die FEV1 um weitere 0,01L auf durchschnittlich 1,03L an, das RV stieg im Vergleich zum Akutergebnis um 0,07L auf 6,67L wieder an. Die Gehstrecke im 6-MWT verringerte sich im Vergleich zum Ausgangswert um 36m.

Vier der elf behandelten Patienten hatten durch den Eingriff einen Benefit, drei von ihnen entwickelten eine Atelektase. Die Patienten mit Atelektasenbildung wiesen deutlich bessere Ergebnisse auf als das Gesamtkollektiv (Tab. 4.6). Bei fünf Patienten hatte die Ventilimplantation keinen wesentlichen Effekt, bei zwei Patienten verschlechterte sich nach dem Eingriff die Dyspnoeproblematik. Bei drei Patienten wurden die Ventile wegen Ineffektivität (1) oder rezidivierender Infektexacerbation (2) wieder entfernt. Einer dieser Patienten verstarb vier Wochen nach einer Lungentransplantation an einer Abstoßungsreaktion (Abb.5.1).

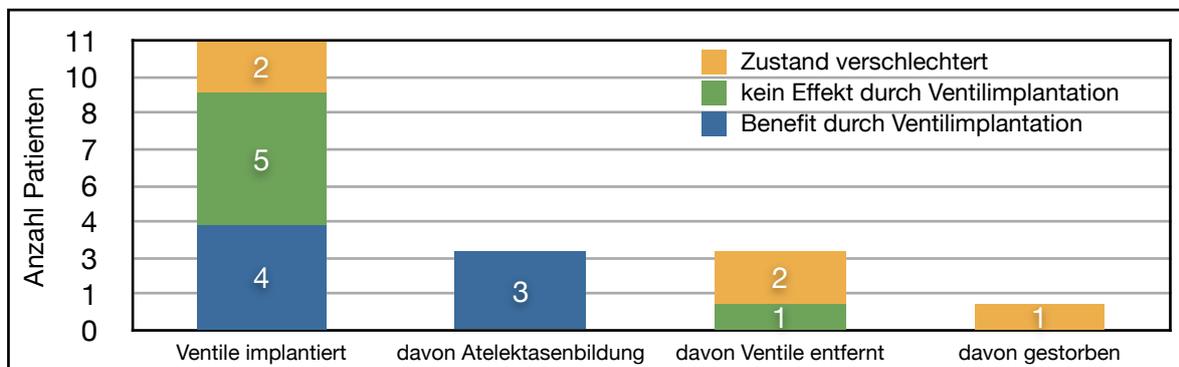


Abbildung 5.1: Effekte der Ventilimplantation bei den elf in Gauting behandelten Patienten

5.2 COPD-Krankheitsbild - eine Übersicht

Die Bezeichnung COPD (chronic obstructive pulmonary disease) beschreibt das Krankheitsbild der chronisch-obstruktiven Bronchitis und das Lungenemphysem. Charakteristisch sind eine irreversible, progrediente Atemwegsobstruktion sowie die Assoziation mit einer abnormen Entzündungsreaktion, die auch signifikante extrapulmonale Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Skelettmuskulatur, Knochen, Psyche und Stoffwechsel haben kann [5].

In Europa und den USA wird das Krankheitsbild in erster Linie durch Zigarettenrauch ausgelöst [13,14,15].

Die Entzündungsreaktion führt zur Zerstörung der Alveolarstrukturen, zur Erschlaffung des Gewebes und im Verlauf zur Überblähung der Lungen, da die Inspirationsluft durch den Verlust der Eigenelastizität nicht mehr vollständig entweichen kann. Die Gas-Austauschfläche vermindert sich, es kommt zur Belastungsdyspnoe, der Patient kann in fortgeschrittenem Stadium kein Stockwerk Treppen mehr ohne Erholungspause steigen.

Klinische Symptome sind Atemnot, Husten und Auswurf („AHA-Symptome“), die Krankheit verläuft in Schüben (Exazerbationen).

Der Allgemeinzustand verschlechtert sich im Verlauf der Erkrankung, die körperliche Leistungsfähigkeit nimmt ab und die Anstrengung zur Kompensation der Atemnot („aktive“ Expiration) nimmt zu. Die gesteigerte Atemarbeit führt zu einem erhöhten Energie- und Protein-Umsatz mit Folgen für den gesamten Organismus. Durch die Entzündungsreaktion kommt es zusätzlich zur Schwächung der Atemmuskulatur, Abnahme der kardiovaskulären Reserven bis hin zu Rechtsherzbelastung und zur Osteoporose. Schließlich kann es zu Störungen im ZNS kommen, die Depressionen, Angst und psychogen initiierte Dyspnoe auslösen können (Abb.5.2). Nach neuerem pathophysiologischem Verständnis ist die COPD somit als Systemerkrankung anzusehen [59].

Weltweit ist die COPD gegenwärtig die vierthäufigste Todesursache [27,28].

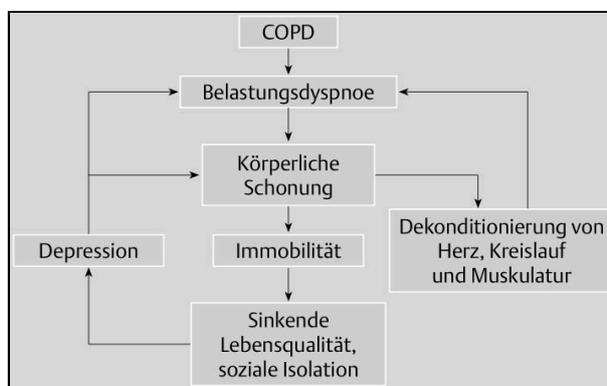


Abbildung 5.2:

Auswirkungen der COPD auf körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Psyche.

5.3 Therapie

Als Systemerkrankung ist die COPD nicht kausal behandelbar. Die Therapie zielt auf Rückbildung der Obstruktion ab und damit Reduzierung der Atemnot, Reduktion der Entzündungsreaktion und die Beseitigung der emphysebedingten Überblähung.

5.3.1 Bisherige Therapieverfahren

Die bisherigen Therapieverfahren lassen sich grob einteilen in eine nicht-invasive, konservative Behandlung sowie in invasive, chirurgische Methoden.

5.3.1.1 Nicht-invasiv: medikamentös, physikalisch, Sauerstoff

Wie in der Einleitung dargestellt wurde (Kapitel 1.1.5) gehört zu den nicht-invasiven Therapieverfahren die pharmakologische sowie die physikalische Therapie.

Die medikamentöse Therapie der COPD stützt sich bislang auf den Einsatz von Bronchodilatoren, Glukokortikoiden und bei Exazerbationen auf Antibiotika [60]. Damit lassen sich die Symptome moderat verbessern, der langfristige Abbau der Lungenfunktion und die Mortalität bleiben aber unbeeinflusst [61]. Die Pharmakotherapie dient primär der Reduktion der Symptome, der typischen COPD-Komplikationen und der Exazerbations-Häufigkeit [62,60]. Zur inhalativen Dauertherapie werden Bronchodilatoren wie kurz und lang wirksame β -2-Antagonisten, Anticholinergika und orale Methylxanthine verabreicht. Weiter können Mukopharmaka und Antitussiva Besserung bringen. Eine Verbesserung der Lungenfunktion geht mit einem klinisch signifikanten Gewinn an Lebensqualität bei COPD-Patienten einher[63].

Die physikalische Therapie gliedert sich in Sauerstofftherapie und nicht-invasive Maskenbeatmung.

Die Sauerstofflangzeittherapie (LOT) ist bei Patienten mit chronischer Hypoxämie im Stadium IV der COPD entsprechend den internationalen Empfehlungen [5] sowie den Leitlinien zur LOT der DGP [64] indiziert. Primäre Ziele sind eine Anhebung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks auf Werte über 60 mm Hg sowie eine Entlastung der Atemmuskulatur durch einen bei Sauerstoffzufuhr verminderten Bedarf an Ventilation. Bei einer Anwendung von 16-24 Stunden pro Tag führt die LOT bei COPD-Patienten mit chronischer respiratorischer Insuffizienz zu einer signifikanten Verbesserung der Prognose [65,66].

Die nicht-invasive Heimbeatmung mittels Beatmungsmaske ist dann indiziert, wenn die Leistung der Atemmuskulatur abnimmt. In fortgeschrittenem Krankheitsverlauf entwickelt sich eine Muskeldystrophie [67,68] bis hin zur Kachexie. Auch Kortikosteroide begünstigen diese Entwicklung [69]. Bei chronischer ventilatorischer Insuffizienz wird die Indikation zur intermittierenden nichtinvasiven Beatmung als Heimbeatmung dann gestellt,

wenn alle konservativen Behandlungsmöglichkeiten ausgeschöpft sind und der Patient weiterhin hyperkapnisch ist [70].

Die Rehabilitation einschließlich Raucherentwöhnung, Schulung und Physiotherapie muss alle hier verfügbaren Therapieoptionen flankieren [71,72,73,74]. Wichtigste und kausale Maßnahme ist, das Rauchen zu beenden. Der positive Effekt der Raucherabstinenz ist in frühen Krankheitsstadien am stärksten [75,76].

5.3.1.2 Invasiv: Chirurgie (NETT-Studie), Lungentransplantation

Zu den invasiven Verfahren zählen bei COPD-Patienten mit Emphysembildung die chirurgische Lungenvolumenreduktion, die Bullektomie sowie die Lungentransplantation.

Chirurgische Lungenvolumenreduktion - Geschichtlicher Überblick

Erste chirurgische Versuche der Emphysembehandlung zielten in den 1950er Jahren darauf ab, durch Rippenknorpelresektionen und Sternotomie die Mobilität des Thorax und der überblähten Lunge zu verbessern. Später wurde versucht, die Thoraxhöhle zu erweitern um die Zwerchfellfunktion wiederherzustellen. Weiter versuchte man die pars membranacea der Trachea durch Prothesen zu unterstützen um den Trachealkollaps bei Expiration zu vermindern [77].

1957 veröffentlichte Otto Brantigan eine erste Studie an 33 Patienten denen unilateral 20-30% der Lunge reseziert wurden. Brantigan lies sich dabei von der Theorie leiten, dass der Verlust der Eigenelastizität der Lunge zum Kollaps der Atemwege und damit zur Obstruktion führt. Seine Überlegung war, durch Resektion von Lungenanteilen den intrathorakalen Druck auf die Trachea zu verringern und damit die Überblähung zu reduzieren [78].

Obwohl es bei dieser Studie vereinzelt zu einer Verbesserung der Überblähungssymptomatik kam konnte sich diese Methode nicht durchsetzen, da sie mit einer signifikanten operativen Mortalitätsrate einherging [79].

Die heute weltweit verbreitete Methode der operativen Lungenvolumenreduktion (LVRS = Lung Volume Reduction Surgery) wurde 1995 von Cooper beschrieben [54]. Er berichtete von einer dramatischen Verbesserung der Symptomatik durch bilaterale chirurgische Reduktion überblähter Lungenanteile mittels medianer Sternotomie. Später stellte man jedoch fest, dass auch diese Methode nur begrenzt den gewünschten Erfolg brachte [80], sodass die LVRS in den USA in einer multizentrischen Studie auf den Prüfstand gestellt wurde.

NETT-Studie

Vorausgehende Pilot-Studien ergaben eine Mortalität von 16,9% sechs Monate nach dem Eingriff und 23% zwölf Monate postoperativ. Weil es dazu keine Kontrollgruppe gab, wusste man nicht, ob die Sterblichkeitsrate auf den Eingriff zurückzuführen war oder ob sie dem natürlichen Verlauf der Erkrankung entsprach.

Um die offenen Fragen zu klären wurde in den USA durch das *Center for Health Care Technology of the AHRQ* 1996 das **National Emphysema Treatment Trial** (NETT) konzipiert. Es handelte sich dabei um eine randomisierte multizentrische Studie zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion. Ziel war es, die aktuelle Standardtherapie der Emphysembehandlung mit der LVRS zu vergleichen [55].

Zentrale Punkte waren die Klärung folgender Fragen:

- Welchen Nutzen und welches Risiko hat die LVRS im Vergleich zur Standardtherapie?
- Wie lange bleibt der Therapieerfolg bestehen?
- Profitieren bestimmte Patienten mehr von der LVRS als andere?

Zwischen April 1997 und Dezember 2002 wurden an 17 Kliniken 1218 Patienten hinsichtlich der primären Endpunkte Mortalität und Leistungsfähigkeit (Ergometrie) und der sekundären Endpunkte Lungenfunktion, 6-MWT und Lebensqualität untersucht. 608 Patienten wurden der LVRS unterzogen, 610 Patienten wurden konservativ medikamentös behandelt. Die Patienten wurden im Schnitt bis zu 29 Monate nachuntersucht.

Lungenfunktion, Lebensqualitätsindex (SGRQ = St. Georg's Respiratory Questionnaire), Dyspnoe-Index und Belastungstests mittels Spiroergometrie wurden erfasst, ebenso Überlebensrate und Krankenhausaufenthalte. Die Messungen fanden initial nach pulmonaler Rehabilitation statt und anschließend nach 6, 12 und 24 Monaten. In der Studie galten definierte ergonomische Kriterien. Eine Steigerung um 10 Watt wurde als Verbesserung der Belastbarkeit bewertet. Eingeschränkte Belastbarkeit lag bei Frauen bei einer Leistung < 25 Watt, bei Männern < 40 Watt vor.

Über die 29 Monate gesehen war die Mortalität in beiden Gruppen fast gleich. Die 3-Monatssterblichkeit jedoch lag mit 7,9% in der operierten Gruppe deutlich höher als bei den konservativ behandelten (1,3%, Tab 5.1) [81].

Nur eine Subgruppe zeigte einen signifikanten Vorteil bezüglich Belastbarkeit und Prognose: Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem und eingeschränkter Belastbarkeit (low capacity) (Tab. 5.2) [82].

Zusammenfassend ergab die NETT-Studie, dass durch die LVRS ein funktioneller Benefit zu erreichen ist, jedoch auf Kosten einer relativ hohen OP-assoziierten Mortalität und Morbidität. Überlebensvorteile liegen nur in der genannten Subgruppe mit Oberlappenbetontem Emphysem und niedriger Leistungsfähigkeit vor (Tab. 5.2).

Tabelle 5.1: Ergebnisse der NETT-Studie [81]				
Mortalität				
	Chirurgie	Standardtherapie	Risk ratio	P-Value
90 Tage	7,9 %	1,3 %	6,08	<0,001
2,4 Jahre	25,8 %	26,2 %	1,01	0,90
4,3 Jahre	46,5 %	53,1 %	0,86	0,02
Leistungsfähigkeit: Verbesserung um >10 Watt				
Monate	6	12	24	36
Chirurgie	28 %	22 %	15 %	9 %
Standardtherapie	4 %	5 %	3 %	1 %
P-Value	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
Morbidität: Anteil der hospitalisierten oder in einem Pflegeheim oder einer Rehabilitationseinrichtung untergebrachten Patienten				
Monate	1	2	4	8
Chirurgie	28,1 %	14,3 %	6,7 %	3,3 %
Standardtherapie	2,2 %	3,3 %	3,2 %	3,7 %
P-Value	<0,001	<0,001	0,007	0,87

Tabelle 5.2: Subgruppen der NETT-Studie				
Oberlappen-betontes Emphysem	Leistungsfähigkeit	Relatives Risiko für Tod	P-value	Symptomatischer Benefit
+	niedrig	0,47	0,005	+++
+	hoch	0,98	0,70	++
-	niedrig	0,81	0,49	+
-	hoch	2,06	0,02	-
Kriterium für niedrige Leistungsfähigkeit: <25W bei Frauen, <40W bei Männern				

Der Einsatz der chirurgischen Lungenvolumenreduktion sollte demnach dahingehend selektiert und nur Patienten mit diesen Kriterien offeriert werden.

Das Ergebnis ist nicht gänzlich unwidersprochen. Chan et al. stellen in einer aktuellen Studie fest, dass die bilaterale LVRS bei Oberlappenbetontem Emphysem im Vergleich zum homogenen Emphysem keinen Vor- oder Nachteil in der Überlebensrate erbrachte [83].

Bullektomie

Anstatt einen ganzen Lungenlappen zu entfernen kann bei großen blasigen Veränderungen der Lunge, die das benachbarte Gewebe komprimieren, eine isolierte Entfernung der Bulla durchgeführt werden. Einschlusskriterien zur Bullektomie sind ein gesundes angrenzendes Lungengewebe, normale Diffusionskapazität (DCO), normale Blutgas-Werte, Nicht-Raucher, FEV1>35% und maximale medikamentöse Therapie.

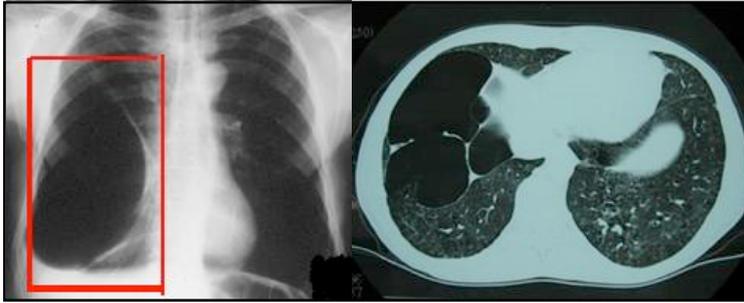


Abbildung 5.3:

Giant Bulla

Die Indikation zur Bullektomie ist bei grossen Bullae gegeben, die mehr als ein Drittel eines Lungenflügels einnehmen oder zu einem spontanen Pneumothorax, rezidivierenden Infektionen, Hämoptysen oder Dyspnoe führen. Kontraindikationen sind ein diffuses Emphysem, eine pulmonale Hypertonie oder eine chronische Bronchitis. Ziele der Bullektomie sind die Verminderung des Totraumes, eine Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses und eine Verminderung der Restriktion. Gute Ergebnisse sind zu erwarten bei normaler oder nur gering reduzierter Diffusionskapazität (DCO), dem Nachweis von komprimiertem Lungengewebe im Randbereich der Bulla und dem Fehlen einer signifikanten Hypoxämie [84].

Tabelle 5.3: Erfolgsaussichten bei Bullektomie [84]

- operative Mortalität 0 - 8 %
- Leckage: häufigste postoperative Komplikation (meist nur konservative Therapie erforderlich)
- bessere Ergebnisse bei Bullae mit > 50 % des Hemithorax
- verbesserte Lungenfunktion bis zu 3 Jahren
- Verbesserung von Hypoxämie und Hyperkapnie
- schlechte Ergebnisse wenn Bullae < 30 % des Hemithorax, bei diffusem (homogenem) Emphysem und bei chronischer Bronchitis

Studien zur Bullektomie ergaben eine generalisierte Verbesserung der Hypoxämie und der Hyperkapnie (Tab.5.3). Bei der Verbesserung der Lungenfunktion gab es große Unterschiede [85]. TLC, RV und ITGV waren generell rückläufig, auch kam es zu einer Reduktion der Dyspnoe. Allgemein ließ sich schließen, dass die Bullektomie für eine selektierte Patientengruppe ein Kurzzeit-Benefit bringen kann, das sich aber im Langzeitverlauf wieder verschlechtert.

Lungentransplantation

In den 1960er Jahren wurde die Lungentransplantation erstmals in den USA durchgeführt [86]. Ab den 1980er Jahren galt diese Methode weltweit als etabliert. Die COPD ist seither die häufigste Indikation zur Durchführung einer Lungentransplantation. In einer Übersicht von Dunitz waren 37% der transplantierten Patienten an COPD erkrankt [86].

Tabelle 5.4 kann als Leitfaden für die Entscheidung zwischen Lungentransplantation und Lungenvolumenreduktion dienen.

	LTx	LVR
Lungenfunktion	FEV1: < 25 %	FEV1: 25-45 %
Bildgebung	panlobuläres Emphysem, Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel	oberlappenbetontes Emphysem
6-Min-Geh-Test	< 150m	> 150m
Blutgasanalyse	PaCO ₂ : > 55 mmHg	PaCO ₂ < 55 mmHg
Echokardiographie	RVP systolisch > 50 mmHg	RVP systolisch < 50 mmHg

Grundsätzlich sind drei unterschiedliche Operationsverfahren möglich: die einseitige, bzw. doppelseitige Lungentransplantation sowie die Herz- Lungen- Transplantation.

Die doppelseitige Transplantationsmethode ergab in einer Studie von Trulock et al. eine signifikant höhere Überlebensrate [87]. Die beste Prognose zeigten Patienten unter 60 Jahre mit bilateraler Transplantation (82 % Fünf-Jahres-Überleben), gefolgt von bilateral transplantierten Patienten über 60 Jahre (59 %) und unilateral transplantierten Patienten unter 60 Jahre (55 %) [88]. Mason et al. zeigten, dass es auch spirometrisch messbare Unterschiede gibt. COPD-Patienten profitieren lungenfunktionell am meisten von einer doppelseitigen Transplantation, verglichen mit anderen Transplantations-Indikationen. Dies liegt vor allem an der Verbesserung der TLC [89]. Im Gegensatz dazu ist die spirometrische Verbesserung bei einem Einzeltransplantat die geringste, ebenso wurde eine rasche Verschlechterung der Messergebnisse festgestellt.

Bereits während der Transplantation wird mit einer immunsuppressiven Therapie begonnen, um eine Abstoßungsreaktion des Körpers auf das Spenderorgan zu unterdrücken.

Obwohl eine lebenslange medikamentöse Therapie und engmaschige Lungenfunktionsanalysen notwendig sind, kann bei sorgfältig selektierten Patienten durch eine erfolgreiche Transplantation eine deutliche individuelle Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden.

An die Möglichkeit einer Lungentransplantation sollte auch bei jungen Patienten mit COPD gedacht werden, wenn nach Ausschöpfung aller Therapiemöglichkeiten eine voraussichtliche Lebenserwartung von weniger als 2 - 3 Jahren, lebensbedrohliche Exazerbationen sowie eine erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bestehen. Dabei ist zu bedenken, dass eine Transplantation nach wie vor eine palliative Therapie mit eingeschränkter Langzeitprognose ist, die 5-Jahres-Überlebensrate beträgt nur 50 - 60 %.

Hauptproblem im Langzeitverlauf ist neben wiederholten Infektionen die **Bronchiolitis obliterans**, welche die kleinen Luftwege befällt und die Organfunktion bei einem Teil der Patienten im Verlauf vermindern kann.

Zusammenfassend sind COPD-Patienten auch aus chirurgischer Sicht „ideale“ Patienten für die Lungentransplantation. Allerdings können selbst Patienten mit schwerer COPD durch medikamentöse und rehabilitative Maßnahmen wie auch durch innovative Therapieverfahren wie die nicht-invasive Beatmung und die endoskopische Volumenreduktion bis zur Transplantation überbrückt (bridging) bzw. über Jahre stabilisiert werden. Vor diesem Hintergrund werden daher häufig jüngere Patienten anderer Diagnosegruppen (z.B. Lungenfibrosen) unter „high urgency“ eingestuft und im Rahmen der begrenzten Organverfügbarkeit zur Transplantation bevorzugt.

5.3.2 Neue Therapieverfahren

Durch medikamentöse und physikalische Methoden kann zwar akut die Belastungsatmenot reduziert werden, die Progression und die Mortalität der COPD-Patienten bleiben jedoch unbeeinflusst. Die chirurgischen Methoden können bei bestimmten Patienten die Lebensqualität steigern und die Lungenfunktion verbessern. Dennoch kommt es OP-bedingt zu einer Steigerung der Morbidität und Mortalität.

Ergänzend zur operativen Volumenreduktion wurde zunehmend die Bedeutung pulmonaler Rehabilitationsmaßnahmen erkannt und deren Einsatz intensiviert.

5.3.2.1 Neues nicht-invasives Verfahren: Pulmonale Rehabilitation

Wie in Kapitel 1.5.2 beschrieben erfordert die umfassende COPD-Therapie eine interdisziplinäre Zusammenarbeit (Abb. 8.3 im Anhang). Im Vordergrund der Bemühungen stehen Kraft- und Ausdauerübungen zur Verhinderung und Beseitigung der Muskelschwäche [90].

Die **pulmonale Rehabilitation der COPD** beruht auf international anerkannten Effizienzuntersuchungen [24,91] (Tab. 1.5). Voraussetzung für den Therapieerfolg sind ein mehrmonatiges Körpertraining und ein gleichzeitiges Patienteninformations- und Instruktionsprogramm [71]. Erfolgsentscheidend sind dabei die richtig gewählte Zielsetzung und das anschliessend durch die Lungenligen organisierte ambulante Anschlussprogramm mit psychosozialer Betreuung. Bei den oft untergewichtigen Patienten muss eine hochkalorische Zusatzernährung erfolgen [92].

Während sich ein günstiger Einfluss auf die Lebensdauer, auf das Überleben und die Lungenfunktion bisher nicht eindeutig nachweisen liess, ist die Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens, insbesondere die Verminderung der quälenden Atemnot belegt [71,93].

Der grösste Therapieeffekt wird bei Patienten mit mittelschwerer Erkrankung (FEV1 zwischen 30 und 80% des Solls) erzielt. Die Verbesserung der maximalen Leistung auf dem Laufband- oder Fahrradergometer kann bis zu 35%, die der Sauerstoffaufnahme bis zu 10% betragen. Die Ausdauerleistung im 6-Minuten-Gehtest kann bis zu 35% oder um bis

zu 100 m verbessert werden bei gleichzeitig deutlich geringerer Atemnot [94].

Die Rehabilitations-Programme werden bei schwerer Erkrankung (GOLD III + IV) initial während drei bis vier Wochen stationär in spezialisierten Kliniken durchgeführt. Bei leichteren Erkrankungsformen kann die Therapie auch direkt ambulant 2–3mal wöchentlich an zwei Stunden während mindestens 6–8 Wochen erfolgen.

5.3.2.2 Neue invasive Verfahren

Es gilt als erwiesen, dass die LVRS selektierten Patientengruppen großen Nutzen bringt, allerdings mit hohen finanziellen Kosten und erheblicher Mortalität belastet ist. Aus diesen Gründen wurde seit 2001 vermehrt nach alternativen Methoden gesucht, die sich an der NETT-Studie orientierten, jedoch minimalinvasiv mit dem Bronchoskop durchgeführt werden können [95]. Verschiedene Methoden der endoskopischen Volumenreduktion befinden sich derzeit in klinischer Erprobung.

5.4 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen

5.4.1 Grundlagen

Grundlage der endoskopischen Implantation endobronchialer Ventile ist der mechanische Verschluss eines Segmentbronchus der den entsprechenden Lungenlappen vor Neubelüftung schützen soll. Das Ventil wird mit einem Einführungskatheter mit dem flexiblen Bronchoskop im gewählten Lungensegment implantiert. Es lässt nur Expirationsluft aus dem Lappen heraus und verschließt bei Inspiration den Bronchus. So kommt es zu einer Umverteilung der Luft in den Atemwegen und bestenfalls zur Ausbildung einer Resorptionsatelektase des verschlossenen Lappens. Die weniger geblähten Lungenanteile können sich wieder ausdehnen, das Zwerchfell hebt sich, der intrathorakale Druck nimmt ab und in Folge auch die Atemwegsobstruktion. Die Belüftung der Lunge nimmt wieder zu, die Belastungsdyspnoe nimmt ab.

Einzelheiten über den Ventilbau sind in Kapitel 3.2.3 beschrieben.

Die *Ziele der endoskopischen Emphysemtherapie* sind im Folgenden zusammengefasst:

- Entblähung und Schrumpfung stark emphysematöser Areale
- Verbesserung der Atemmechanik
- Redistribution (Umverteilung) der Ventilation
- Linderung von Atemnot
- Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität
- Vermeidung der Morbidität und Mortalität der LVRS.

Auch bei der Applikation endobronchialer Ventile kann es zu Komplikationen kommen. Es besteht die Gefahr einer Infektexacerbation mit steriler Abszessbildung im kollabierten

Lappen, welche durch die verminderte Perfusion sehr schwer antibiotisch zu behandeln ist. Darüber hinaus kann es zur Ausbildung eines Pneumothorax kommen, technische Schwierigkeiten wie Mobilisation des Ventils oder ungenügender Verschluss des Segments durch Fehlposition können auftreten. Liegen Kollateralventilationen vor ist die Atelektasenbildung verhindert.

5.4.2 Geschichte

Erste Überlegungen wurden dahingehend angestrengt, die Operationstechniken der Emphysemchirurgie zu modifizieren und ohne den Thorax zu eröffnen eine Reduktion des Lungenvolumens zu erreichen.

Swanson et al. veröffentlichte 1997 erste Ergebnisse einer bronchoskopisch durchgeführten Lungenvolumenreduktion durch Faltung überblähter Lungenanteile, die non-invasiv mit dem Bronchoskop durchgeführt wurde [96]. Brenner et al. verwendete implantierbare Elastomer-Vorrichtungen an Hasen um die Lunge durch Klammerung zu verkleinern [97]. Ziel war es, die Dauer des Eingriffs zu reduzieren und die postoperative Luftleckbildung zu minimieren.

Ingenito et al. verglich 2001 die Ergebnisse der Standard-LVRS mit bronchoskopisch erreichter LVR, die durch Applizieren eines Bronchialklebers erreicht wurde, der zu einer Absorptionsatelektase führte. Die Ergebnisse bezüglich der Volumenreduktion waren die selben, jedoch kam es bei der endoskopischen Methode vermehrt zu einer sterilen Abszessbildung im obstruierten Segment [98].

Toma beschrieb im selben Jahr die Aussichten der endoskopischen Volumenreduktion (ELVR) durch die Verwendung eines mechanischen Blockers [99].

Dillard und Kollegen führte 2002 erste Versuche mit dem IBV-Spiration-Ventil an Schweinen durch. Er berichtete von einfacher Handhabung durch den Zielkatheter, erfolgreiche Insertion und keinerlei Migration der Ventile. Eine effektive Lungenvolumenreduktion wurde bronchoskopisch visuell bestätigt [100].

Snell et al. veröffentlichte schließlich 2003 die erste Studie über die Verwendung endobronchialer Ventile bei Menschen [101]. Bei zehn ursprünglichen LVRS-Patienten zwischen 51 und 69 Jahren mit apikalem heterogenem Emphysem und Überblähung wurden EBV-Einweg-Ventile aus Nitinol (Fa. Emphasys, Redwood, CA) implantiert. Die mittlere FEV1 lag bei 0,72 Litern und die mittlere 6-MWT-Strecke bei 340 Metern. 4-11 Ventile wurden pro Patient bilateral inseriert. Bei vier der elf Patienten konnte in den ersten 30 Tagen eine symptomatische Verbesserung festgestellt werden. Radiologisch, lungenfunktionell und im Belastungstest waren statistisch keine nennenswerten Veränderungen zu beobachten. Nur eine Verbesserung der mittleren Diffusionskapazität von 7,47 auf 8,26 mL/min/kPa war zu verzeichnen. Snell folgerte daraus, dass diese Art von Eingriff praktisch am Mensch durchführbar ist, jedoch weitere Studien nötig sind um

die Effektivität der Ventilimplantation durch Charakterisierung und Selektion geeigneter Patienten zu belegen.

5.4.3 Ergebnisse in der Literatur

Da die endoskopische Volumenreduktion als Alternative zur chirurgischen Methode (LVRS) entwickelt wurde richteten sich die Auswahl- und Einschlusskriterien der Patienten in den unten aufgeführten Studien nach den Ergebnissen der NETT-Studie (Oberlappenbetontes Emphysem, geringe Leistungsfähigkeit).

Toma und *Hopkinson* zeigten 2003 bei acht Patienten, denen unilateral und segmental endobronchiale Ventile eingesetzt wurden, einen Anstieg der FEV1 um 34% und einen Anstieg der DLCO um 29% in einer Kurzzeitstudie über 4 Wochen. Vier Patienten zeigten einen Kollaps des Lungenlappens. RV und TLC, als auch SGRQ zeigten keine signifikanten Verbesserungen [51].

Hopkinson [102] belegt einen mittleren Rückgang des RV von 7,1 l auf 6 l und eine mittlere Zunahme der DCO von 3,3 mmol/min/kPa auf 3,7 mmol/min/kPa bei 19 Patienten, die vier Wochen zuvor eine unilaterale Ventilimplantation in Segmentbronchien erhielten. Zusätzlich konnte er unter Belastung mit dem Fahrradergometer eine Leistungssteigerung von 39% dokumentieren, bezogen auf die Ausdauerzeit, mit der eine bestimmte maximale Leistung (im Mittel 49 Watt) gehalten werden konnte. Er belegte einen Rückgang des endexpiratorischen Lungenvolumens bei Maximalbelastung, und zwar auch dann, wenn Patienten mit einer Atelektase (N=5) ausgeschlossen wurden. Er folgert daraus, dass ein Rückgang der dynamischen Überblähung durch die endoskopische Volumenreduktion auch ohne Atelektase gegeben ist.

Wan, Toma, Snell und Kollegen [103] führten 2006 eine erste multizentrische Studie mit dem Zephyr EBV-Ventil durch. Die Studie fand an neun Zentren in sieben Ländern statt. Den behandelten Patienten offerierte man die Ventilimplantation als Alternative für die LVRS. 98 Patienten wurden nach 30 und nach 90 Tagen von April 2002 bis Dezember 2003 nach erfolgter Ventilimplantation untersucht. Endpunkte waren Lungenfunktion, Diffusions-Kapazität und Belastungsfähigkeit. Das RV fiel im Mittel um 4,9 % ab, die FEV1 stieg um 10,7%, die VC um 9%. Die Verbesserungen bei der DLCO liessen sich nur als Trend formulieren. Bei unilateral implantierten Patienten zeigte sich tendentiell ein größerer Benefit als bei Patienten, denen bilateral Ventile implantiert wurden. Ähnlich verhielt es sich mit den Patienten, bei denen ein gesamter Lappen mit Ventilen verschlossen wurde im Vergleich zu Patienten, bei denen nur einzelne Segmente verschlossen wurden.

Yim et al. [104] hat von April 2002 bis März 2003 in Hongkong 20 Patienten nach teilweise bilateraler Ventileinlage über 90 Tage beobachtet und beschreibt einen Anstieg der FEV1 von 33% auf 42,2% des Solls und der VC von 63,3% auf 73,9% des Solls. 6-MWT und QoL (Quality of life - Index) besserten sich ebenfalls jeweils signifikant. 20 von 21

eingeschlossenen Patienten verblieben in der Studie über die 90 Tage Beobachtungszeit. 10 Patienten (=43%) entwickelten eine Atelektase, die nach drei Stufen (25, 50 und 75% des Lappens) klassifiziert wurde. Es kam zu verzögerter Atelektasenbildung nach drei Monaten (n=2) und bei n=6 Patienten hielt die initiale Atelektase über 90 Tage an. Ausschlusskriterien dieser Studie waren eine FEV1 < 20% des Solls, Hyperkapnie mit PaCO₂ > 55mmHg, DLCO < 25% des Solls, pulmonale Hypertonie, aktive Pneumonie sowie fehlende Bereitschaft zum follow-up über die 90 Tage.

De Oliveira et al. [105] untersuchte 18 Patienten über 24 Monate, die unilateral lobär endobronchiale Ventile erhielten. Am Ende der Beobachtung waren noch fünf Patienten eingeschlossen, von denen drei noch einen (nicht signifikanten) Anstieg von FEV1 und VC zeigten. Interessanterweise waren funktionelle Verbesserungen anderer Parameter nicht von Dauer und zeigten ihre maximalen Zugewinne zu deutlich früheren Kontrollzeitpunkten.

Eine erste aussagekräftige multizentrische Studie (5 Zentren) mit dem Spiration-IBV®-Ventil veröffentlichten *Wood, Mc Kenna* und *Kollegen* 2007 [106]. Bei 30 Patienten wurden bilateral in beide Oberlappen IBV-Ventile platziert und im Folgenden 1, 3, 6 und 12 Monate nach dem Eingriff Kontrolluntersuchungen veranlasst. Spiration® propagiert für seine Ventile eine Implantation in beide Oberlappen, wobei immer ein Segment offen gelassen wird. Dieser Empfehlung wurde in den Studien Folge geleistet. Die Intervention führte *nicht* zu Atelektasen aber zu Verbesserungen der FEV1 um >15% bei 8% der Patienten und zu >15% Verbesserung des 6-MWTs bei 24% der Patienten.

Coxson und *Kollegen* überprüften ob durch IBV®-Implantation bedingte klinische Veränderungen anhand von CT-Aufnahmen belegt werden können [107]. 57 Patienten wurden nach bilateraler Oberlappen-Ventilinsertion auf Lungenfunktion, SGRQ und Belastungsfähigkeit überprüft. Die entsprechenden CT-Aufnahmen wurden 1, 3 und 6 Monate nach Implantation durchgeführt. Gemessen wurden die Dichtewerte der gesamten Lunge und die der einzelnen Lappen sowie das Volumen und die Größe der Lungenareale. Das gesamte Lungenvolumen korrelierte mit der Lungenfunktion und änderte sich durch die Behandlung nicht. Die von der Implantation betroffenen Lappen schrumpften in 88% der Fälle um durchschnittlich 335 ml entsprechend 10,2%. Die unbehandelten Lappen vergrößerten sich um 11,6%. Folgerung ist ein Zusammenhang zwischen Veränderungen der klinischen Parameter und Veränderungen des Lungenvolumens.

Springmeyer et al. analysierten multizentrische Daten von 91 Patienten um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Grad der Überblähung, dem Auftreten von Atelektasen und dem Entstehen eines Pneumothorax besteht [108]. Es wurde angenommen, dass mit dem Grad der Überblähung die Wahrscheinlichkeit von vorhandenen Kollateralventilationen steigt. An 11 Zentren wurden alle Röntgenaufnahmen der mit IBV®-Ventilen versehenen Patienten überprüft. In 10% der Fälle war eine Atelektasenbildung mit dem Auftreten eines Pneumothorax assoziiert, bei diesen Patienten

reduzierte sich die TLC um 10%. Weiter fand man heraus, dass erstens ein kompletter Verschluss des linken Oberlappens immer (100%) zu einem linken Pneumothorax führte und zweitens eine geringe Überblähung ($TLC < 125\%$) zu 100% mit einem rechten Pneumothorax assoziiert war. Patienten ohne Atelektase und ohne Änderung der Lungenfunktion zeigten einen mittleren Rückgang des SGRQs um 7,3%. 51% der Patienten dieser Gruppe wiesen auch nach 6 Monaten keine Volumenreduktion auf. Dies spricht dafür, dass eine nur partielle Behandlung eines stark überblähten linken Oberlappens das Risiko einer Atelektasenbildung mit Pneumothorax mindert ohne das Ergebnis der Ventilbehandlung zu verschlechtern.

Freitag und *Weise* fanden heraus, dass die Reduktion des RV und der TLC sowie der Quality of Life-Index in ihren Untersuchungen mit Bronchusblockern abhängig sind von der Entstehung einer Atelektase. Die Gruppe von Patienten mit Atelektasenbildung schnitt dabei besser ab als die verbleibende Gruppe ohne Atelektase. Dies deutet darauf hin, dass die Atelektasenbildung bei der endoskopischen Volumenreduktion einen funktionellen Vorteil gegenüber der Nichtentstehung hat. Der Anteil von Patienten mit Atelektase lag bei diesem Verfahren höher als bei anderen Verfahren [109].

Daraus folgerten sie, dass eine Atelektase funktionell am ehesten mit der Resektion von erkranktem Lungenparenchym vergleichbar ist, sofern dadurch das jeweils durch Emphysem destruierte Segmente der Lunge funktionell ausgeschaltet werden. Dies geschehe aber nur dann, wenn die iatrogen induzierte Atelektase eines Segmentes vollständig ist. Sie muss jene Areale mit einschließen, die als Zielsegmente zuvor durch radiologische und/oder nuklearmedizinische Bildgebung determiniert wurden. Es sei daher eine Atelektasenbildung als therapeutisches Ziel erstrebenswert, da die vorliegenden experimentellen klinischen Daten anderer Studien auch jenen Patienten einen Benefit zuschreiben, die keine Atelektasen durch Bronchialimplantate entwickeln [106].

VENT-Studie

Angelehnt an die Ergebnisse der NETT-Studie wurde vom U.S. Institut of Health und der Firma Emphasys (heute Pulmonx, Inc.) 2003 das Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT) ins Leben gerufen. 321 Patienten mit heterogenem Emphysem wurden in einer multizentrischen kontrollierten Studie untersucht und die Ergebnisse der mit dem EBV®-Ventil implantierten Gruppe mit einer nur konservativ behandelten Gruppe verglichen (Randomisation 2:1). Ziel war es die Effektivität und Sicherheit des Implantationsvorgangs zu überprüfen und die Langzeitwirkung der Ventilbehandlung zu evaluieren. Der Untersuchungszeitraum erstreckte sich von Dezember 2004 bis April 2006. Primäre Endpunkte waren die Veränderungen der FEV1 und des 6-Minuten-Geh-Tests. Sekundär standen Veränderungen des SGRQ-Index, des „maximal work load“ (Ergometrie), des Dyspnoe-Index und des Sauerstoffbedarfs im Focus der Untersuchungen. Um validierbare Aussagen im Vergleich mit der LVRS treffen zu können wurden die selben

Einschluss-Kriterien wie in der NETT-Studie gewählt. Die teilnehmenden Patienten mussten optimal medikamentös therapiert sein und eine pulmonale Rehabilitation durchlaufen haben. Ein fortgeschrittenes Emphysem mit FEV1<45% vom Soll und heterogener Verteilung (dokumentiert durch CT-Algorithmus und Referenz-Radiologe) sowie eine deutliche Überblähung (TLC >100% Soll, RV >150% Soll) mussten vorliegen. Sowohl Ober- als auch Unterlappen wurden behandelt. Im Unterschied zur NETT-Studie wurde im VENT-Trial **nur unilateral** interveniert [110].

Insgesamt wurden die teilnehmenden Patienten nach 30, 90, 180 und 364 Tagen zum follow-up einbestellt und entsprechend den definierten Endpunkten untersucht.

Um über die Erkenntnisse der NETT-Studie hinaus weitere Kriterien für eine gezielte Selektion der an der Ventilimplantation potentiell profitierenden Patienten zu evaluieren teilte man die Patienten in Subgruppen ein.

Ein neben der FEV1 und des 6-MWT weiterer reproduzierbarer Endpunkt war die röntgenologisch im HRCT messbare Volumenreduktion des Ziellappens. Diese wurde von 0-100% angegeben und war definiert als prozentuale Reduktion des Ziellappens nach 180 Tagen. Gleichzeitig kam es zu einer messbaren Expansion des Nachbarlappens. Die röntgenologische Volumenreduktion zeigte eine hohe Korrelation mit der FEV1 ($p<0,0001$) (Abb. 8.4 im Anhang).

Außerdem wurde im Röntgenbild überprüft, ob durch die Ventileinlage eine vollständige Ausschaltung des Ziellappens (Atelektase) erreicht wurde (L.E.=lobar exclusion achieved; Abb. 5.4). Weiterhin war der Grad der Heterogenität des Emphysems im Lappen und in der gesamten Lunge interessant, den man anhand des HRCTs charakterisierte [110].

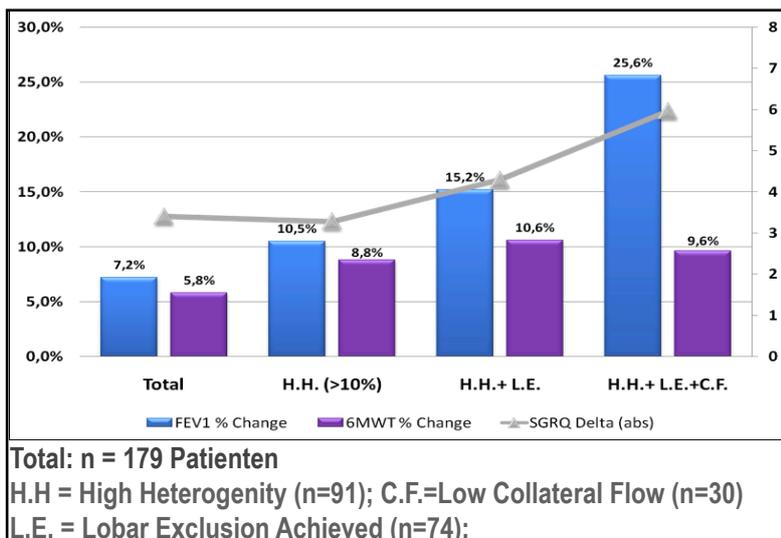


Abbildung 5.4:

**Subgruppen-Ergebnisse
der VENT-Studie**

Die Heterogenität wurde definiert als Dichte-Unterschied zwischen Ziel- und Nachbarlappen basierend auf der Messung des quantitativen Emphysemscores in Hounsfield Units (-910HU).

Abbildung 5.4 zeigt die Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen. Patienten mit hoher Heterogenität (H.H) hatten einen höheren Anstieg der FEV1 ($\uparrow 3,3\%$) und des 6-MWT ($\uparrow 3\%$) zu verzeichnen, als das Gesamtkollektiv (Total). Patienten mit hoher Heterogenität und gleichzeitig vollständig ausgeschaltetem Ziellappen (L.E.) schnitten im Vergleich noch besser ab (FEV1: $\uparrow 8\%$; 6-MWT: $\uparrow 4,8\%$). Die besten Ergebnisse erreichten die Patienten, die neben einem hohen Grad an Heterogenität und vollständig ausgeschaltetem Ziellappen auch noch eine geringe Kollateralventilation aufwiesen. Die FEV1-Werte stiegen nach Ventilimplantation im Schnitt um 25,6% vom Soll ($\uparrow 18,4\%$) und die Belastungswerte im 6-Minuten-Geh-Test um 9,6% ($\uparrow 3,8\%$).

Die Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Kollateralventilationen wurde in der VENT-Studie über den sogenannten „Fissure score“ bestimmt [110]. Im CT wurde geprüft, ob eine interlobuläre Fissur den Ziellappen zum Nachbarlappen abgrenzt (Abb. 5.5). Wenn die Fissur vorhanden war wurde ihre Beschaffenheit mit 2=unvollständig, 3=vollständig und wenn sie fehlte mit 1=nicht vorhanden charakterisiert.

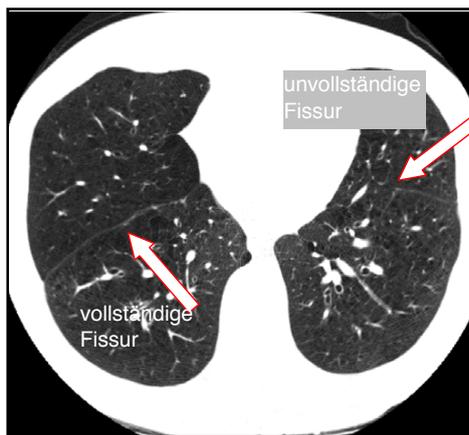


Abbildung 5.5:

VENT: Charakterisierung der interlobären Fissur im HR-CT

Vollständige Fissuren wurden eingeteilt in rechtsseitig schräg (=54%), rechtsseitig horizontal (=39%) und in linksseitig schräg (=62%). Patienten mit einer hohen Volumenreduktion im Ziellappen verzeichneten in Kombination mit einer vorhandenen vollständigen Fissur einen sehr deutlichen Rückgang der Überblähung (Abb. 8.5 im Anhang). Bei vollständiger Fissur ging man von einer geringen Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von Kollateralventilationen aus, bei unvollständiger Fissur von einer hohen. Die Volumenreduktion war dann behindert.

Die Subgruppe mit vollständiger Fissur im HRCT wies neben der nachweislich verhältnismäßig hohen Volumenreduktion auch einen überdurchschnittlich hohen Anstieg des FEV1 und des 6-MWT auf (Abb. 8.6 im Anhang).

Die Ergebnisse der VENT-Studie in den primären Endpunkten lassen sich wie folgt **zusammenfassen**: Die Ventile erwiesen sich so gut wie die Emphysemchirurgie, aber mit einer deutlich verminderten Mortalität. Im Gesamtkollektiv zeigte sich, dass durch die

einseitige Ventilimplantation die FEV₁ sowie der 6-Minuten-Gehtest signifikant verbessert werden konnten. Gehstrecke und FEV₁ waren vereinzelt bis zu 30% verbessert. Die Patienten hatten alle zu Studienbeginn ein FEV₁ von 0,7 Liter, nach der Intervention einen Anstieg auf einen Liter und eine deutliche Verbesserung der Gehleistung. Die Mortalität lag bei 3% nach einem Jahr. Dies war genau so hoch wie bei den Patienten in der medikamentösen Vergleichsgruppe [111]. Abbildung 8.7 im Anhang zeigt die Durchschnitts-Ergebnisse der VENT-Studie 6 Monate nach Ventilimplantation.

Abbildung 5.6 gibt einen Überblick über die Langzeitergebnisse der VENT-Studie nach einem Jahr follow-up. Auffällig ist, dass die Belastungsfähigkeit (6-MWT) nach einem Jahr im Vergleich zur Messung nach 6 Monaten zurückgeht, die FEV₁-Werte sich aber noch einmal verbessern. Die Kontrollgruppe schnitt deutlich schlechter ab, sodass durch die Ventilimplantation eine deutliche Verbesserung des Allgemeinbefindens und der Belastungsfähigkeit erreicht wurde.

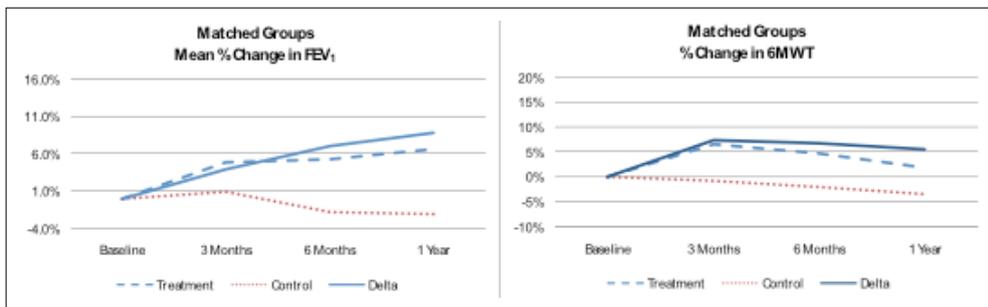


Abbildung 5.6: Langzeitentwicklung von FEV₁ und 6-MWT in der VENT-Studie [112]

Alle sekundären Endpunkte waren im Vergleich ebenfalls signifikant verbessert [112].

Die Subgruppen mit vollständigem Verschluss des Ziellappens und Volumenreduktion (TLVR= target lobe volume reduction) hatten auch eine Atelektase. Diese wurde im Target Lobe Atelectasis Score (TLAS) charakterisiert. Dieser war definiert als prozentuale Volumenveränderung gemessen durch TLC und RV. Die TLAS_{TLC} lag bei -20,6%, die der Kontrollgruppe bei -1,7%. Damit wies diese Subgruppe eine im Verhältnis sehr hohe Volumenreduktion auf.

Das weitere Follow-up der VENT-Studie wurde für eine Drei- und Vier-Jahres-Nachuntersuchung möglichst aller teilnehmenden Patienten angelegt. Langzeit-Endpunkte sind bis heute die FEV₁, der 6-MWT-Wert, der BODE-Index sowie die Überlebensrate. Zusätzlich soll ein Risikoprofil erstellt werden. Die endobronchialen Ventile sind international zurzeit nur im Rahmen von Studien verfügbar. In Deutschland waren neben der pneumologischen Klinik Gauting auch Abteilungen Heidelberg und Hemer an der VENT-Studie beteiligt. Eingesetzt werden die Ventile auch in der Lungenklinik Grosshansdorf.

Die VENT-Ergebnisse wurden bisher nur auf dem ERS 2007 sowie einigen kleineren Folgekongressen vorgestellt. Die im NEJM eingereichte geplante Publikation (mündliche Mitteilung) ist bisher „non-accepted“. Das EBV-Ventil ist in den USA bis dato ausserhalb von Studien nicht als Heil- und Hilfsmittel anerkannt.

5.4.4. Diskussion der eigenen Ergebnisse mit der Literatur

Bisherige oben genannte Studien haben gemein, dass die Zahlen der teilnehmenden Patienten insgesamt sehr begrenzt waren. Insbesondere *Toma* (acht Patienten), *Snell* (11), *Hopkinson* (19), *Yim* (20) oder *De Oliveira* (18) zogen ihre Schlüsse aus den Untersuchungen einer verhältnismäßig geringen Patientenzahl. Auch die größer angelegten multizentrischen Studien (*Wan*: 98, *Wood*: 60, *Coxson*: 57, *Springmeyer*: 91 Patienten) wiesen für eine validierbare Aussage in Bezug auf den Nutzen der Ventilimplantation relativ geringe Teilnehmerzahlen auf. Selbst die VENT-Studie mit 321 Patienten ist im Vergleich zum NETT-Trial (1218 Patienten) quantitativ sehr dürftig.

Keine der Studien vergleicht die Ergebnisse des Zephyr-EBV- mit denen des Spiration IBV-Ventils. Die Studien wurden durchwegs jeweils mit einem der beiden Ventil-Typen durchgeführt.

Insgesamt sind auch die klinischen Ergebnisse in der existierenden Literatur eher unbefriedigend. Es darf bezweifelt werden ob die in der VENT-Studie gemessenen signifikanten Verbesserungen der FEV1 und des 6-MWT um jeweils ca. 6 % von klinischer Relevanz sind [113]. Die publizierten Studien bestätigen beim Entstehen einer Atelektase die Ergebnisse der NETT-Studie, dem bisherigen Goldstandard der Lungenvolumenreduktion, allerdings mit geringerer Mortalität (VENT: 3 % nach 12 Monaten, NETT: 7,9% nach 24 Monaten). Wichtigste Erkenntnis aus der VENT-Studie ist die Charakterisierung von stärker profitierenden Subgruppen (Abb. 5.4).

In der vorliegenden Arbeit wurden elf Patienten untersucht. Das Zephyr-EBV-Ventil wurde bei acht Patienten implantiert, das IBV-Spiration bei drei Patienten. Auffällig ist eine deutliche Divergenz der vorliegenden Messwerte ($FEV1 = 1,02L \pm 0,51L$) die zum einen durch die geringe Fallzahl und zum anderen durch die Teilnahme eines Patienten mit COPD Grad II nach GOLD an der Studie bedingt war. Außerdem ist einschränkend zu berücksichtigen, dass die Gesamtergebnisse durch einen besonders „erfolgreichen“ Einzelfall positiv beeinflusst wurden (siehe Kasuistik).

Die Auswertung der Interventionen ist somit als Beobachtungsstudie anzusehen in der lediglich Trends erkennbar werden. Ziel der Ventilimplantationen war nicht primär neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu gewinnen. Die Indikation für die Intervention ergab sich vielmehr für jeden Einzelfall nach individuellen Voraussetzungen und unter den Rahmenbedingungen des klinischen Alltags einer großen pneumologischen Fachklinik. Dazu zählten die Ausschöpfung aller konservativen Therapiemaßnahmen, individueller Leidensdruck, Vorliegen der bisher anerkannten Auswahlkriterien (NETT: heterogenes

Emphysem, GOLD III + IV) und dringender Patientenwunsch. Dennoch bestätigte die Auswertung unser klinischen Daten im Gesamtkollektiv die in der Literatur vorliegenden ebenfalls doch eher bescheidenen Ergebnisse (Δ FEV1=+4%, Δ 6-MWT=+5%).

Eine Schwäche unserer Beobachtungsstudie liegt darin, dass der 6-Minuten-Geh-Test und die Diffusionskapazität nicht lückenlos durchgeführt werden konnten. So wurde in sieben Fällen postinterventionell kein 6-Minuten-Gehtest durchgeführt. Bei fünf Patienten fehlte er auch im Langzeitverlauf. Die DCO konnte aus technischen Gründen (zu niedrige VC) nur in sechs Fällen repräsentativ gemessen werden. Bei drei Patienten entfiel die Messung wegen schlechtem Allgemeinzustand. Die Ergebnisse der DCO und des 6-MWT sind somit insgesamt nur begrenzt aussagekräftig, im Durchschnitt ergeben sie jedoch in Übereinstimmung mit der Literatur einen gering positiven Gesamttrend.

Eine Besonderheit vorliegender Studie ist die Tatsache, dass zwei verschiedene Ventiltypen zum Einsatz kamen. Ein signifikanter Unterschied beider Gruppen konnte dabei nicht validiert werden, kleine Vorteile (Lungenfunktion, 6-MWT) ergaben sich für das Zephyr-EBV-Ventil (Tab. 4.7).

Zur Atelektasenbildung kam es im Sofortergebnis nur bei zwei Patienten mit EBV-Ventil. Dies bestätigt im Trend die Untersuchungen von Wood und Mc Kenna [106], die beim IBV-Spiration-Ventil keine Atelektasenbildung dokumentieren konnten. Grund dafür ist, dass bei unseren Patienten bei der Verwendung des IBV-Spiration-Ventils jeweils ein Segment offen gelassen wurde, was eine Atelektase verhindert. Nach Verschluss eines offenen Segments konnte auch bei einem mit dem IBV-Ventil behandelten Patienten eine Atelektase erzeugt werden.

Wie in der VENT-Studie beschrieben, erzielten Patienten aus den Subgruppen mit vollständigem Lappenverschluss, hoher Heterogenität des Emphysems und geringer Kollateralventilation die besten Ergebnisse bezüglich Verbesserung der FEV1 (Δ = +25%) und des 6-MWTs (Δ =+10%) (Abb. 5.4). Geht man davon aus, dass diese Kriterien für die Entstehung einer Atelektase ausschlaggebend sind, so bestätigen die besonders guten Resultate unserer drei Patienten mit Atelektase (Δ FEV1: +7%, Δ 6-MWT: +19%) auch diese Schlüsse im Trend.

Die vorgelegten Beobachtungsdaten dienen zur Sicherung der eigenen Ergebnisqualität sowie zur Standortbestimmung und zur künftigen Indikationsstellung der neuen Behandlungsmethode an der eigenen Klinik. Die endoskopische Abteilung der Pneumologischen Klinik Gauting führt jährlich 3000 Bronchoskopien durch. Aufgabe dieser Abteilung ist es über den Versorgungsauftrag hinaus endoskopische Innovationen aufzugreifen und führend anzubieten. Im Zuge der rasanten Entwicklung werden zur Zeit in der endoskopischen Abteilung der genannten Klinik auch andere Methoden der endoskopischen Volumenreduktion getestet.

5.5 Endoskopische Methoden in Entwicklung

In den letzten Jahren wurden vermehrt bronchoskopische Techniken entwickelt, um Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem Erleichterung zu verschaffen. Die meisten endoskopischen Verfahren zielen darauf ab die Atemmechanik durch Verkleinerung der überblähten Lunge zu verbessern. Um dies zu erreichen existieren zwei konkurrierende Prinzipien. Entweder schaltet man emphysematös befallene Lungenanteile funktionell aus um eine Atelektase zu erzeugen oder man versucht, überblähte Bereiche gezielt zu entlüften (Bypassstents).

5.5.1 Lungenvolumenreduktion durch Spiralen

Im Thoraxzentrum Heidelberg wurde von *Herth* und *Kollegen* als weiteres Verfahren der Einsatz von Lungenvolumenreduktionsspiralen (**LVRC=Lung Volume Reduction Coil**) geprüft. Die Spiralen werden von der Firma PneumRx unter dem Namen RePneu™-Device angeboten. Es handelt sich um einen spiralartig geformten Nitinol-Draht, der über einen Katheter mit dem flexiblen Bronchoskop implantiert wird (Abb. 5.7). Die Spiralen erhöhen den elastischen Recoil und vermindern das Lungenvolumen **unabhängig** von der *Kollateralventilation*. Es kommt zu einer Repositionierung des Diaphragmas, die Atemwege bleiben durchgängig. Die Spiralen sind entfernbar.

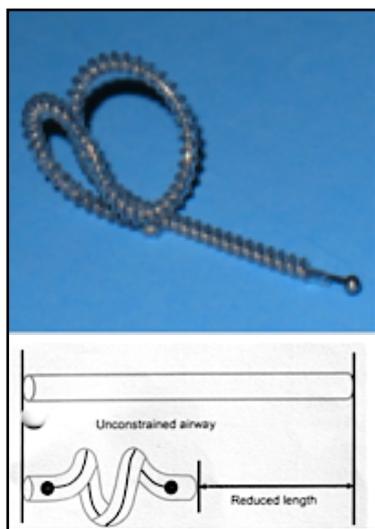


Abbildung 5.7:

RePneu™-LVRC

Die Autoren berichten über ihre Erfahrung bei fünf Patienten, bei denen zweizeitig bilateral je fünf Spiralen pro Seite implantiert wurden. Primäre Endpunkte waren Machbarkeit und Komplikationen, sekundäre Endpunkte Lungenfunktion, 6-Minuten-Gehtest und Lebensqualität [113]. Die Implantation gelang im Mittel innerhalb von 30 Minuten. Drei Patienten hatten ein inhomogenes Emphysem, zwei wiesen eine homogene Verteilung auf. Alle Patienten tolerierten die Implantation ohne Komplikationen. Die mittlere FEV1

verbesserte sich um 60%, der 6-Minuten-Gehtest um 10%, das RV verringerte sich um 12%. Im SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire) ergab sich im Mittel eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität.

In einer weiteren Pilot-Studie (n=11) wurden die in Abbildung 8.8 im Anhang graphisch dokumentierten Ergebnisse erzielt [114].

Damit erweist sich die endoskopische Implantation von Spiralen in die Lunge zumindest als machbar und führt zu einer Besserung der klinischen Situation.

Auch an der Pneumologischen Klinik Gauting wurden die Spiralen an einem ersten Patienten klinisch eingesetzt (Abb.5.8). Der Eingriff lief komplikationslos.



Abbildung 5.8:

In der pneumologischen Gauting eingesetzte RePneu™-LVRC-Spiralen im Thoraxröntgenbild

5.5.2 Lungenvolumenreduktion mit Hydrogelschaum

Die US-Firma Aeris Therapeutics, Inc (Woburn, MA) entwickelte im Rahmen von Tierversuchen die sogenannte *polymerische Lungenvolumenreduktion (PLVR)*. Dabei wird eine Mischung aus zwei chemischen Substanzen und Luft, aus dem ein Hydrogelschaum entsteht, in die emphysematösen Teile der Lunge eingebracht. Der Hydrogelschaum haftet an der inneren Oberfläche der terminalen Atemwege und führt zur Schrumpfung des Lungengewebes. Das Aeris PLVR-System befindet sich noch in der experimentiellen Phase. In Deutschland führt Aeris zur Zeit eine Feasibility-Studie durch, bei der die möglichen Risiken und der Nutzen des PLVR-Systems untersucht werden sollen.

Herth et al. veröffentlichten Ende 2009 erste Ergebnisse an drei Patienten. Verbesserung in Lungenfunktion, Dyspnoescore und 6-MWT wurden beobachtet [115].

5.5.3 Lungenvolumenreduktion durch Vaporablation

Ein weiteres Verfahren zur Lungenvolumenreduktion ist die Insufflation von heißem Dampf in die zu verschließenden geblähten Alveolen. Aus Tierversuchen ist bekannt, dass es gelingt, mit einer Vaporisation stabile Narben zu erzeugen, die zu einer Volumenminderung führen. Uptake Medical, Inc (Seattle, WA, USA) testet dieses Verfahren zurzeit in Deutschland (Bad Berka, Berlin, Heidelberg, Hemer, Nürnberg) unter der Bezeichnung *Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA)*. Bei der BTVA wird das erkrankte Lungengewebe mit heißem Wasserdampf behandelt. Anschließend kommt es zu einer reaktiven Verkleinerung der behandelten Flächen und damit zur Lungenreduktion. Das BTVA-System besteht aus einem Dampferzeuger, aus dem der Dampf durch ein kleines Rohr in die befallenen Regionen der Lunge geleitet wird.

Die BTVA wird unter Allgemeinanästhesie durchgeführt. Der Dampferzeuger wird mit dem Bronchoskop eingeführt. Das Dampfrohr wird dann aufgeblasen, um die zu behandelnde Fläche abzugrenzen und zu versiegeln. Eine kleine Menge Wasserdampf wird anschließend an die erkrankte Region der Lunge herangeführt. Man rechnet mit einer verbesserten Lungenfunktion und einer größeren körperlichen Leistungsfähigkeit in den nachfolgenden Wochen.

Die ersten klinischen Therapieversuche wurden auch zu diesem Verfahren in Heidelberg durchgeführt. Die Patienten behandelte man einseitig mit 70°C heißem Wasserdampf, nach Ballonblockung des betroffenen Segmentes wurde der Dampf in einer Dosierung von 5 cal/g appliziert. Auch diese Technik erwies sich als machbar, bedarf aber noch einer größeren „Feuerprobe“ [111].

5.5.4 Einlage von Atemwegsbybypassstents

Bereits 1978 hatte *Macklem* vorgeschlagen, Bypässe durch die Brustwand nach außen anzulegen [116]. Einer breiten Anwendung stehen noch immer praktische Probleme entgegen. Cooper et al haben in St. Louis ein Verfahren entwickelt, das inzwischen von der Firma Broncus Technologies (Mountenview, CA) kommerzialisiert worden ist [117]. Endoskopisch werden kleine Kanäle zwischen den zentralen Atemwegen und den bullösen Zonen angelegt und durch Stents offen gehalten. Nach CT-Analyse vergewissert man sich mittels endobronchialer Dopplersonographie, dass hinter der Bronchuswand kein Blutgefäß liegt. Dann wird mit einer Nadel und einem Angioplastieballon ein Kanal durch die Bronchialwände zum emphysematösen Parenchym „gebohrt“. Ein Zuwachsen der Bronchusfenster verhindert man durch die endoskopische Einlage spezieller Stents mit antiproliferativen Medikamenten. Paclitaxel wird dabei freigesetzt.

In ersten multizentrischen Studien erhielten 35 Patienten im Schnitt 8 Stents, jeweils 2 in die Unter- und 2 in die Oberlappen auf beiden Seiten. Die Patienten hatten vorwiegend homogene Emphyseme, waren konservativ vorbehandelt und hatten ein Rehabilitationsprogramm absolviert. Das RV ging einen Monat postinterventionell von 5,3 auf 4,9 Liter

zurück, nach 6 Monaten war es wieder auf 5 Liter angestiegen. Ähnlich verhielt es sich mit FEV1, TLC und 6-MWT.

Eine Subgruppe mit besonders starker Überblähung hatte besonders deutliche Funktionsverbesserungen, jedoch fiel der 6-MWT nach 6 Monaten wieder auf die Baseline zurück. Der SGRQ blieb dagegen signifikant hoch.

Die Rate ernsthafter Komplikationen lag mit 59,4 % relativ hoch, doch muss berücksichtigt werden, dass es sich beim behandelten Klientel um primär schwer kranke Patienten handelte, bei denen Exacerbationen ohnehin häufig sind [113]. Diesen Patienten mit homogenem Emphysem und FEV1-Werten unter 750ml kann als Behandlungsalternative nur die Lungentransplantation angeboten werden. Das Konzept wird derzeit in einer groß angelegten randomisierten Doppelblindstudie geprüft (EASE-Trial = Exhale Airway Stent for Emphysema). In dieser 315 Patienten einschließenden Studie wurden laut einer Pressemitteilung der Firma Bronchus Technologies vom 17.11.09 die primären Endpunkte VC und mMRC im Gesamtkollektiv nach sechs Monaten nicht erreicht. Einzelne Patienten, die diese Endpunkte erfüllten, zeigten einen Rückgang des RV um mehr als 500ml nach einem Monat. Daraus folgert man, dass der Rückgang des RV um über 500ml als Prädiktor für einen vorhersagbaren Erfolg der Behandlung gilt.

5.5.5 Blockade durch Biomaterialien

Sabanathan hatte 1996 mit Silikonballons und schwammartigen Stents bei Emphysempatienten Atelektasen erzeugt. 2003 wurden seine Ergebnisse publiziert [118]. Fünf von acht Patienten erreichten eine Verbesserung bezüglich Luftnot, Belastbarkeit und Medikationsbedarf.

Ingenito entwickelte einen speziellen Gewebekleber, mit dem Bronchialäste kontrolliert verstopft werden können [98]. In einer ersten klinischen Studie mit dem Biokleber wurden bei 3 Patienten 2 Segmente verschlossen, 3 weitere Patienten erhielten 4 Segmentblockaden. Es zeigten sich Verbesserungen von VC, Dyspnoe-Score und 6-MWT (15%). Die Patienten bei denen mehr Segmente verschlossen wurden profitierten stärker. Bei der sogenannten „**biologischen Lungenvolumenreduktion**“ (BLVR) wird eine Gewebeschrumpfung bis in den Alveolarraum erzeugt. Eine Wiederbelüftung über kollaterale Kanäle dürfte damit ausgeschlossen sein [115]. Eindeutiger Nachteil dieses Verfahrens ist jedoch, dass es irreversibel ist. Inzwischen läuft eine größere multizentrische Studie mit der Bioklebertechnik.

5.5.6 Blockade durch Verschlussstents

Freitag et al. führten ab 2001 in Hemer Bronchusblockaden zunächst mit **Ballonkathetern** durch [113]. Dabei versuchten sie ursprünglich mit atmungsgetriggelter Aspiration die besonders befallenen Lungensegmente aktiv zu entblähen und dann durch Blockade eine Wiederbelüftung zu verhindern. Die gezielte Aspiration erwies sich aufgrund der

emphysemtypischen Atemwegsinstabilität als zu schwierig. Durch die Blockade kam es zu Resorptionsatelektasen, RV und TLC verringerten sich.

Später wurden **Okklusalstents** eingesetzt. Es handelt sich dabei um ein Maschengeflecht mit einem Silikonmantel. Er wird über den Arbeitskanal eines Routinebronchoskops in Segmentostien gezielt freigesetzt (Abb. 5.9)

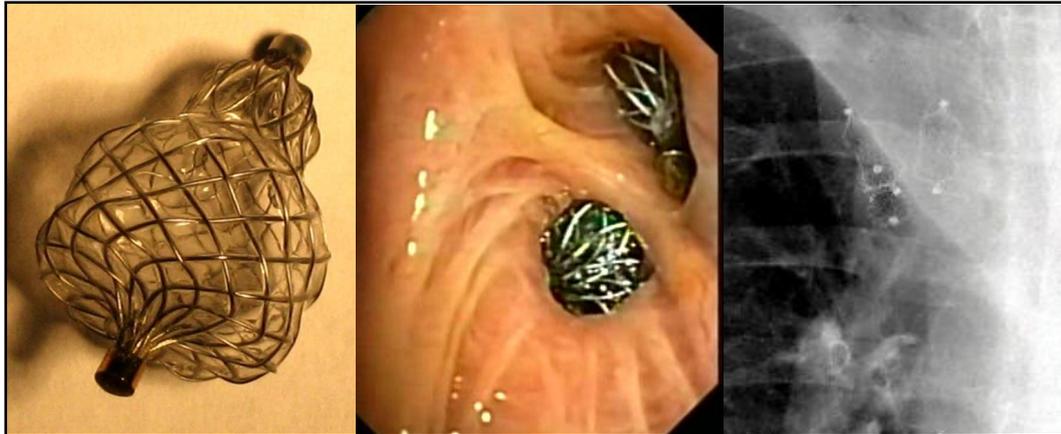


Abbildung 5.9: Nitinol-Bronchusverschlussstents in situ und im Thorax-Röntgenbild

Der Verschlussstent ist selbstexpandierend und passt sich irregulären Bronchialrundungen an. Derzeit gibt es zwei Größen mit 9 und 11 mm Enddurchmesser. Es können beliebig viele Stents gelegt werden um einzelne Segmente oder ganze Lappen zum Schrumpfen zu bringen. In einer Pilotstudie an 21 Patienten wurde bei den meisten Patienten eine Verbesserung der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter sowie der Belastbarkeit innerhalb von 2 Tagen nach Segmentblockade beobachtet [109]. Das RV fiel im Mittel von 5,7 auf 5,1 Liter, die FEV1 stieg von 0,9 auf 1,1 Liter. Besonders profitierten die Patienten, bei denen eine Atelektase entstand. Inzwischen ist eine größere Studie mit längerer Beobachtungsdauer abgeschlossen und zu Publikation eingereicht. Der Autor ist der Meinung, dass dieses Verfahren als ausreichend sicher und klinisch effizient eingeschätzt werden kann.

5.5.7 Chartis-System

Die Entstehung einer Atelektase hängt von der Dichtigkeit des Segmentverschlusses, der Kollateralventilation zu Nachbarsegmenten und -lobi sowie dem Ausmaß der elastischen Rückstellkraft ab. Zusätzlich spielt die Resorption/Diffusion der eingeschlossenen Gase eine bedeutende Rolle [119]. Emphysempatienten haben wahrscheinlich deutlich mehr intersegmentale und auch interlobäre Kollateralen als Gesunde [120]. Bei Gesunden ist der kollaterale Widerstand 50-mal größer als der normale Atemwegwiderstand. Im Verlauf einer Emphysemerkrankung sinkt dieser Widerstand oft erheblich und es kommt zum relevanten Gasfluss zwischen einzelnen Lungenarealen [113]. Offensichtlich gibt es eine

große Variabilität der kollateralen Widerstände. Es gibt Patienten, die bereits bei Behandlungsbeginn eine ausgeprägte kollaterale Ventilation besitzen und damit keine Atelektase entwickeln. Möglich wäre, dass sich bei anderen Patienten nach zunächst erfolgreicher Blockade und Atelektaseninduktion später Kollateralwege öffnen. Damit würde ein Therapieerfolg langfristig reduziert. Genauso wäre es aber möglich, dass mit zunächst nur geringer Volumenabnahme eines behandelten Lappens die kollateralen Kanäle kleiner werden. Damit würde das Behandlungsziel erst langfristig erreicht. Klären werden sich diese Fragen erst nach längeren Beobachtungszeiten und nach Gesamtschau vieler Daten.

Bei sofortigem Therapieerfolg kommt es durch die schnelle Volumenabnahme zu Spannungen, Druckänderungen und Scherkräften, die das Auftreten von Pneumothoraces begünstigen. Unter Studienbedingungen mit engmaschiger Überwachung mögen Pneumothoraxraten von 2-7 % akzeptabel erscheinen auch wenn man bedenkt, dass diesen Patienten mit hohem Leidensdruck keine Alternativbehandlung angeboten werden kann. Sollten die Verfahren aber breite Anwendung finden und ambulant durchgeführt werden, muss man eine höhere Sicherheit fordern.

Geht man also von einer relevanten Kollateralventilation zu benachbarten Lungenlappen als Ursache einer nicht entstehenden lobären Atelektase trotz zentralem Verschluss aus, so ist die Selektion dieser Patienten für die Effektivität der Methode entscheidend [109]. Gelänge es, zuvor die Kollateralventilation zu messen, so hätte man ein Verfahren, das einen prädiktiven Wert haben kann. Es müsste allerdings in Bezug auf das formulierte Ziel vorher validiert werden. Verfahren mit denen das statische und das dynamische Verhalten kollateraler Kanäle bestimmt und vorhergesagt werden kann sind notwendig.

Der in der VENT-Studie berücksichtigte „fissure score“ im CT ist ein sinnvoller Ansatz, die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Kollateralventilationen vorherzusagen, jedoch ist eine durchgehend intakte Fissur auch bei guter CT-Technik nicht immer sicher erkennbar. Bei homogenen Emphysemen sind kollaterale Verbindungen häufiger als bei heterogener Verteilung [113].

Alijuri et al. stellten kürzlich eine Methode vor, mit der bronchoskopisch der kollaterale Widerstand direkt gemessen werden kann [121]. Es handelte sich dabei um das **Chartis™-System** der Firma Pulmonx. Ein Ballonkatheter wird über das Bronchoskop in die Luftwege eingeführt und mit Luft gefüllt. Der Katheter ermöglicht die präzise Messung von Fluss und Druck. Diese Werte werden im Display der Chartis-Konsole in Echtzeit angezeigt (Abb. 5.10).

Bei elf Patienten konnte der Status der kollateralen Ventilation gemessen werden und eine Vorhersage getroffen werden, ob sie nach Ventileinlage eine Atelektase entwickeln würden. Auf dem ERS 2009 wurde eine weitere Studie vorgestellt in der in 18 von 25 Fällen eine korrekte Vorhersage gestellt werden konnte.

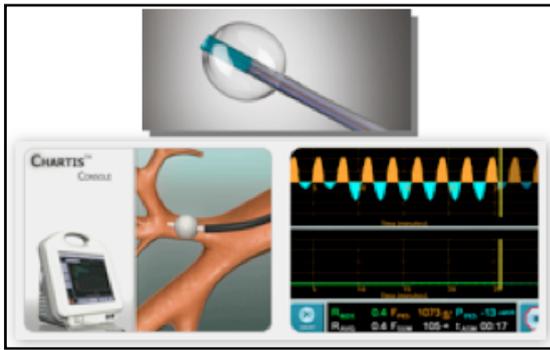


Abbildung 5.10:

Chartis™-System der Firma Pulmonx.

Dieses System wurde auch an unserer Klinik in einem ersten Fall getestet. Trotz nur kaum messbarer sehr geringer Kollateralventilation entwickelte der Patient keine Atelektase nach Ventilimplantation.

5.6 Ausblick/Perspektiven

Die vorgestellten Verfahren der endoskopischen Volumenreduktion können eine Alternative zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion sein. Sie scheinen attraktiv, da sie nicht-invasiv und meistens reversibel sind.

Noch haben nur wenige der eingesetzten Apparaturen Zulassungen nach dem Medizinproduktegesetz. Auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) hat weitere Studiendaten gefordert. Derzeit besitzen nur das Zephyr-EBV- und das IBV-Spiration-Ventil ein CE-Zeichen, aber noch keine FDA-Zulassung. In Deutschland existiert ein so genannter OPS-Code (Operationsschlüssel) der für die Ventilimplantation ein Sonderentgelt der Krankenkassen vorsieht, sodass bei uns der Eingriff auch außerhalb von Studien zulässig ist.

Allgemein akzeptierte Indikationen für die Methoden gibt es bisher auch in der Bundesrepublik noch nicht. Schwierig wird es sein, Zielgrößen für den Erfolg der neuen Methoden zu definieren. Der FEV1-Wert spielt nur eine relativ geringe Rolle. Entscheidend sind Belastbarkeit und Lebensqualität. Es gilt, in weiteren gezielt definierten Untersuchungen die offenen Fragen zu klären. Hierzu laufen zur Zeit mehrere klinische Studien.

Die Geschichte der endoskopischen Lungenvolumenreduktion beschreibt eine beeindruckende Entwicklung der internistischen Endoskopie, weg von der Chirurgie und der operationsbedingten Morbidität und Mortalität. Die ersten Ergebnisse sind ermutigend, um „Wundermethoden“ handelt es sich aber nicht. Die künftige Herausforderung besteht darin, die bestgeeigneten Patienten für die jeweilige Therapieform (differenzierte Therapie)

zu evaluieren. Abbildung 5.11 kann als möglicher Leitfaden dienen, welche Therapie wann indiziert ist.

Es gilt, die Möglichkeit der Atelektasenbildung vorherzusagen zu können, die Verteilung des Emphysems zu berücksichtigen und auftretende Komplikationen zu reduzieren. Darüberhinaus wird es interessant sein, ob auch Patienten die durch die Ventilimplantation keine Atelektase bilden einen Benefit erfahren. Dann wird die interventionelle Pneumologie für das Krankheitsbild der COPD immens an Bedeutung gewinnen.

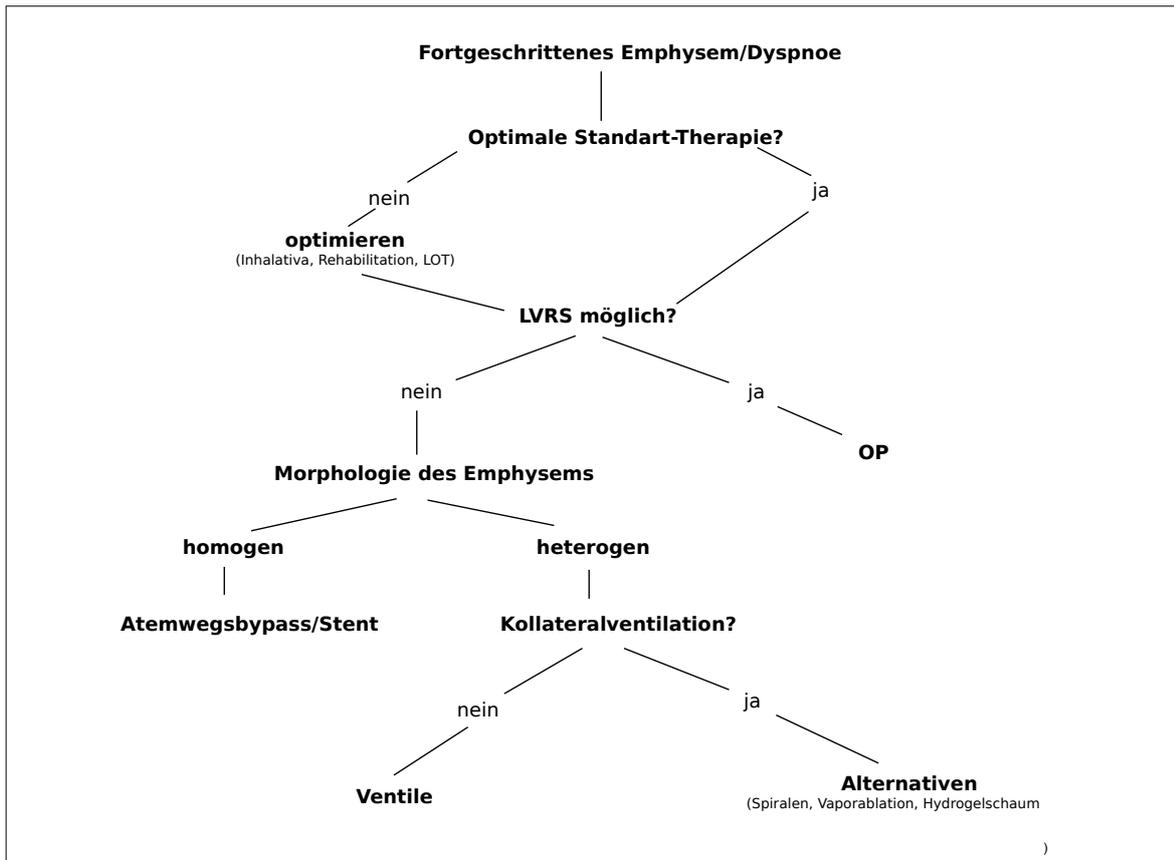


Abbildung 5.11: Möglicher Leitfaden zur Therapieentscheidung bei COPD mit Emphysem

Fazit: Die COPD ist eine nahezu ausschließlich durchs Rauchen verursachte Krankheit. Das oberste Prinzip muss trotz der zahlreichen und vielversprechenden medizinischen Entwicklungen die Prävention sein. Das heißt, die Vermeidung und/oder das Einstellen des Rauchens ist und bleibt die eigentlich größte medizinische und gesellschaftliche Herausforderung.

6. Zusammenfassung

Die COPD ist weltweit die vierthäufigste krankheitsbedingte Todesursache. Konservative Behandlungsmethoden können vor allem bei geringem Grad der Erkrankung (COPD I + II nach GOLD) zu einer temporären Verbesserung der Obstruktionssymptomatik und auch der Lebensqualität führen. Bei schwerer Ausprägung (GOLD III + IV) kann bei starker Überblähung eine Lungenvolumenreduktion indiziert sein. Patienten mit Oberlappenbetontem Emphysem und geringer Leistungsfähigkeit können durch Reduktion des erkrankten Lungengewebes eine Verbesserung der Lebensqualität und Verlängerung ihrer Lebenszeit erfahren. Der bisherige Goldstandard ist die chirurgische Lungenvolumenreduktion, die allerdings mit einer hohen operationsbedingten Morbidität und Mortalität einhergeht (NETT-Studie, Tab. 5.1).

Seit 2001 sind endoskopische Methoden der Volumenreduktion in Entwicklung. Zur Zeit befinden sich technisch unterschiedliche Verfahren im Stadium der klinischen Evaluation. Studien hierzu sind durch geringe Fallzahlen, fehlende Randomisation (gegenüber nicht behandelten Kollektiven wie auch der verschiedenen Methoden untereinander) und durch kurze Beobachtungsdauer in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Bei vorliegender Untersuchung handelt es sich um eine Beobachtungsstudie der Pneumologischen Klinik Gauting zum Thema endoskopische Ventilimplantation. Innerhalb der letzten eineinhalb Jahre wurde bei elf Patienten eine endoskopische Lungenvolumenreduktion mit endobronchialen Ventilen durchgeführt. Insgesamt wurden 55 Ventile der beiden zur Zeit führenden Hersteller implantiert. Die Lungenfunktion, die Blutgase und die Belastungsfähigkeit wurden vor Ventileinlage, im Sofortergebnis (im Mittel 14 Tage post-interventionell) und im Langzeitverlauf (80 Tage) dokumentiert und ausgewertet. Im Durchschnitt nahm die FEV1 im Sofortergebnis geringfügig zu (Δ FEV1: +0,08L/+3%), das Residualvolumen ging zurück (Δ RV: -0,43L/-17%). Im 6-Minuten-Geh-Test wurde eine Steigerung um 46m (5%) erreicht. Ernsthafte Komplikation gab es keine, in zwei Fällen kam es zu einem passageren Pneumothorax.

Im Langzeitergebnis stieg die FEV1 um weitere 10ml (Δ FEV1: +0,09L/+4%), das Residualvolumen dagegen nahm um 230ml wieder zu (Δ RV: -0,20L/-8%), die Gehstrecke verminderte sich im Vergleich zur Ausgangsmessung deutlich um 36m (-8%).

Von elf Patienten entwickelten nur drei eine Atelektase, zwei eine komplette, einer eine partielle Atelektase des behandelten Lappens. Verglichen mit dem Gesamtkollektiv zeigten diese drei Patienten eine deutlich eindrucksvollere Besserung der Lungenfunktions- und Belastungsparameter (Δ FEV1: +0,19L/+7%; Δ RV: -1,61L/-69%; Δ 6-MWT: +112m/+19%) sowie des subjektiven Befindens als die Patienten mit unverändertem Röntgenbild. Wie in der Literatur beschrieben (VENT-Studie) lässt sich daraus auch bei unseren Patienten schließen, dass für einen maximalen Therapieerfolg eine Atelektasenentstehung

erstrebenswert ist, da diese Patienten einen weitaus deutlicheren Benefit erfahren als Patienten ohne Atelektase.

Insgesamt war klinisch und im Gesamtergebnis ein geringer Erfolg zu verzeichnen, die Signifikanzgrenze wurde jedoch bei keinem der Parameter erreicht. Im Trend bestätigen die wichtigsten Lungenfunktions- und klinischen Parameter jedoch die in der Literatur mitgeteilten Ergebnisse, rangieren insgesamt aber eher an deren unterem Level.

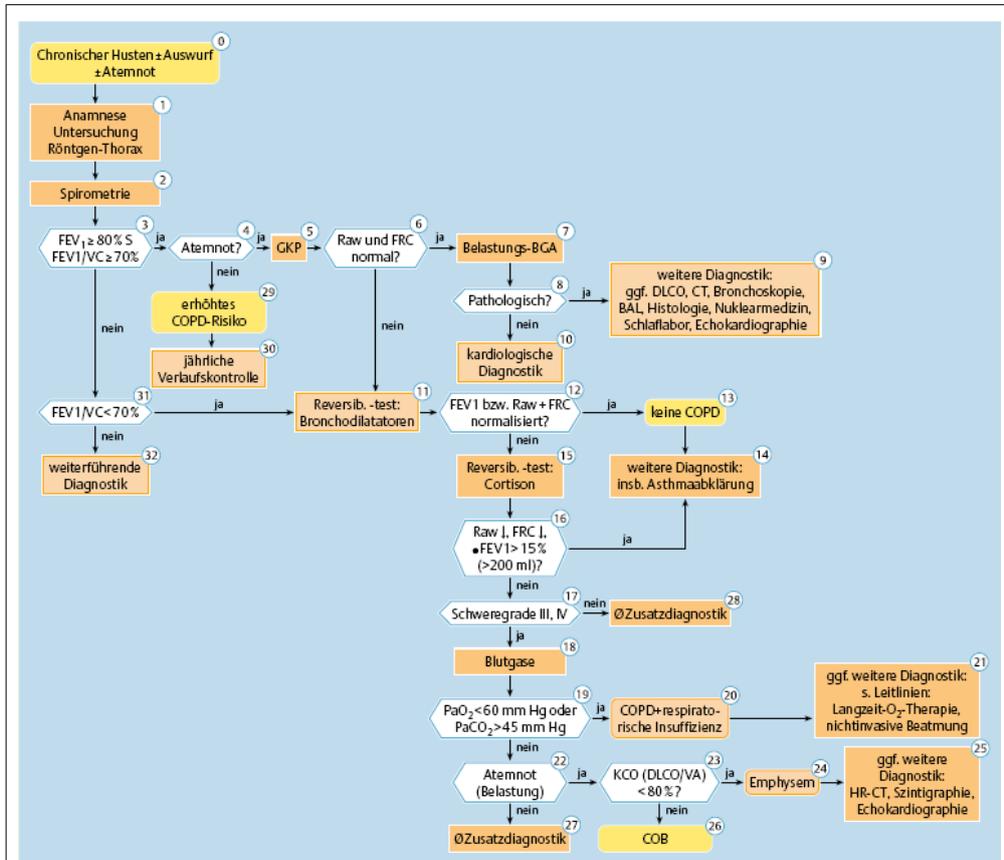
Für den zukünftigen Einsatz endobronchialer Ventile besteht die Herausforderung darin vor dem Eingriff Patienten herauszufinden, die durch die Implantation endobronchialer Ventile mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Atelektase bilden.

Eine vielversprechende Methode hierfür könnte das Chartis-System darstellen, das sich zur Zeit im Stadium der ersten klinischen Erprobung befindet (feasibility). Neben den endobronchialen Ventilen sind aktuell mehrere weitere Methoden zur endoskopischen Emphysebehandlung in klinischer Erprobung die alle auch auf dem Prinzip der Volumenreduktion basieren. Die Einzelheiten dieser Methoden werden dargestellt und technisch beschrieben. Eine abschließende Bewertung ist derzeit nicht möglich, hier sind weitere klinische Studien abzuwarten.

7. Abkürzungen

Abb.	- Abbildung	LOT	- Langzeitsauerstofftherapie
AHA	- Atemnot, Husten, Auswurf	LTx	- Lungentransplantation
AHRQ	- Agency for Healthcare Research and Quality	Lufu	- Lungenfunktion
BE	- Base Excess	LVR	- Lungenvolumenreduktion
BMI	- Body Mass Index	LVRC	- Lung Volume Reduction Coil
BODE	- B: Body-Mass-Index, O: Obstruction, D: Dyspnoe, E: Exercise Capacity	LVRS	- Lung Volume Reduction Surgery
BLVR	- biologische Lungenvolumenreduktion	mmHg	- Millimeter Quecksilbersäule
BTVA	- Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation	MRC	- Medical Research Council
CD	- Cluster of Differentiation	NEJM	- New England Journal of Medicine
CO	- Kohlenmonoxid	NETT	- National Emphysema Treatment Trial
COPD	- Chronic Obstructive Pulmonary Disease	NIV	- Nichtinvasive Heimbeatmung
CPAP	- Continuous Positive Airway Pressure	PCO ₂ /PaCO ₂	- Kohlendioxid-Partialdruck
CT	- Computer Tomographie	PLVR	- polymerische Lungenvolumenreduktion
DCO	- Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität	PO ₂ /PaO ₂	- Sauerstoff-Partialdruck
DGP	- Deutsche Gesellschaft für Pulmologie	pH	- Pondus Hydrogenii
DLCO	- Diffusionskapazität der Lunge	QoL	- Quality of Life-Index
dP _K	- Druckänderung	Raw	- Resistance der Atemwege
EASE	- Exhale Airway Stent for Emphysema	R _{tot}	- Resistance totalis
EBV	- Endobronchial Valve	RV	- Residualvolumen
EDC	- Endobronchial Delivery Catheter	RVP	- Rechtsventrikulärer Spitzendruck
EKG	- Elektrokardiogramm	SaO ₂	- Oxygen Saturation (Hämoglobin)
ELS	- Emphasys Loader System	SGRQ	- St. Georg's Respiratory Questionnaire
ELVR	- Endoskopische Lungenvolumenreduktion	Tab.	- Tabelle
ERS	- European Respiratory Society	TLAS	- Target Lobe Atelectasis Score
ERV	- Expiratorisches Reservevolumen	TLC	- Total Lung Capacity
F	- Flow = Strömungsgeschwindigkeit	TLVR	- Target Lobe Volume Reduction
FDA	- Food and Drug Administration	VAT	- Video assistierte Thorakotomie
FEV ₁	- Forciertes Expirationsvolumen in einer Sekunde	VATS	- Video assistierte Thorakoskopie
FRC	- Functional Residual Capacity	VENT	- Endobronchial Valve for Emphysema Paliation Trial
GKP	- Ganzkörperplethysmographie	VC	- Vitalkapazität
GOLD	- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease	ZNS	- Zentrales Nervensystem
HD	- Houndsfield Einheiten	6-MWT	- 6 Minute Walk Test
H.H.	- High Heterogeneity		
HU	- Houndsfield Units		
HR-CT	- High Resolution Computer Tomographie		
IBV	- Intrabronchial Valve		
IC	- Inspiratorische Kapazität		
ICD 10	- International Statistical Classification of Diseases, 10. Revision		
ICR	- Intercostalraum		
ITGV	- Intrathorakales Gasvolumen		
L.E.	- Lobar Exclusion Achieved		
LED	- Light Emitting Diode		

8. Anhang



Der Algorithmus beschreibt die differenzierte Abklärung der COPD. GKP: Ganzkörperplethysmographie, Raw: Gesamatemwegswiderstand, FRC: funktionelle Residualkapazität, BGA: Blutgasanalyse, DLCO: CO-Diffusionskapazität, KCO: CO-Transferkoeffizient (DLCO/VA), VA: alveoläres Volumen, COB: chronisch obstruktive Bronchitis

Abbildung 8.1: Diagnostik der COPD [24]

Punkte	0	1	2	3		Wert	BODE-Punkte
BMI kg/m ²	>21	<21			BMI (kg/m ²)		
FEV1 in %	>65	50-64	36-49	<35	FEV1 in %		
Dyspnoe Score*	0-1	2	3	4	Dyspnoe MMRC		
6-min Gehstest in Meter	>350	250-349	150-249	<149	6-min. Gehstest (in m)		
					Total BODE-Punkte = BODE-Index		

*0: keine Atemnot, 1: Atemnot bei schwerer, 2: Atemnot bei leichter Belastung, 3: zu kurzatmig, das Haus zu verlassen, 4: kurzatmig beim An- und Ausziehen.

Abbildung 8.2: BODE-Index

Multisystemerkrankung	→ Teamwork
Rauchen	Entwöhnung, Nikotinersatz,
Entzündung	Impfungen, Antibiotika, Steroide
Bronchospasmus	Auslöser vermeiden, β -2-Mimetika, Ipratropium
Sauerstoffmangel	O ₂ -Heimtherapie
GE-Reflux	Körperlage, H ₂ -Blocker
Muskelschwäche	Atemtherapie, nCPAP, Heimventilation
Trainingsmangel	Bewegungstherapie
Untergewicht	Ernährungsberatung
Genetischer Defekt	Alpha-1-Antitrypsin-Substitution, Antioxidantien
Angst, Depression	Beratung, Schulung
Strukturelle Defekte	invasive Therapie
Krebsangst	Entspannungstechniken, Selbsthilfegruppen

Abbildung 8.3: Interdisziplinäre Behandlungsaspekte der COPD

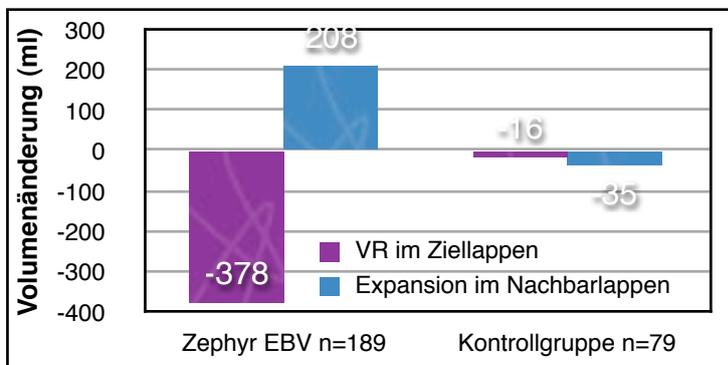


Abbildung 8.4:

VENT-Studie: Subgruppe mit Volumenreduktion im Ziellappen nach 6 Monaten

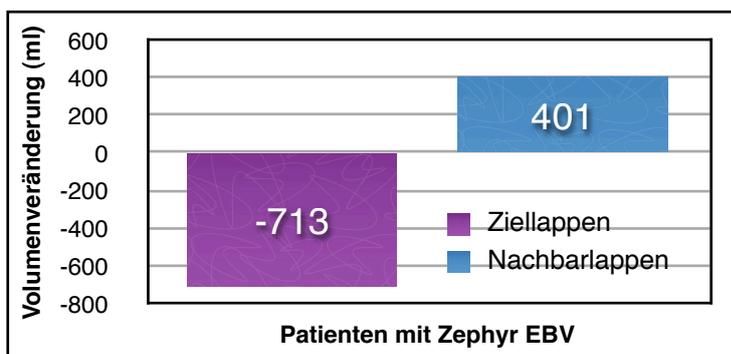


Abbildung 8.5:

Starke Volumenreduktion im Ziellappen in der Subgruppe mit vollständiger Fissur nach 6 Monaten (n=68)

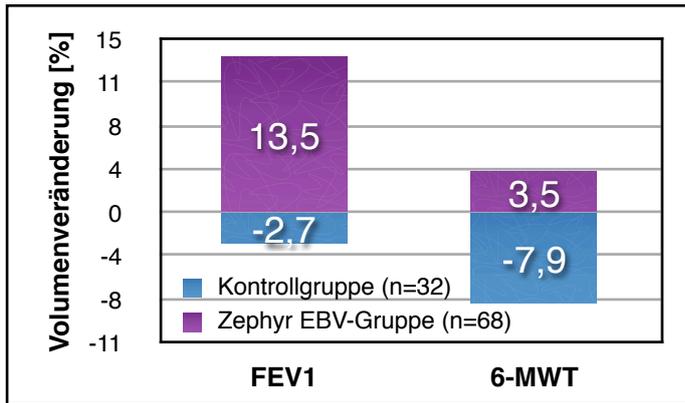


Abbildung 8.6:

VENT-Studie: Veränderungen in FEV1 und 6-MWT in der Subgruppe mit vollständig vorhandener Fissur

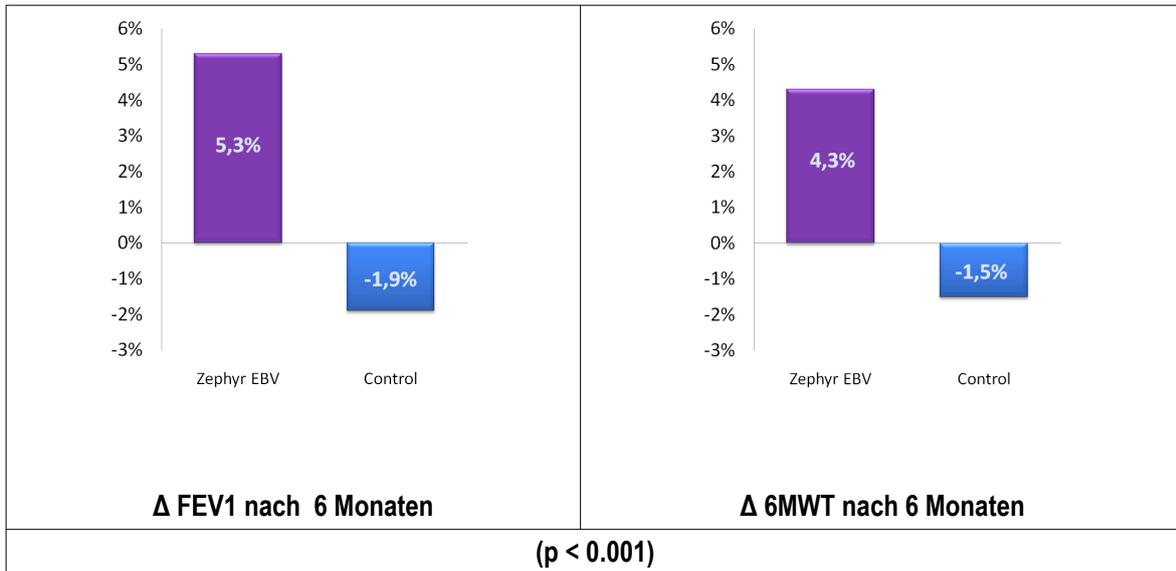


Abbildung 8.7: Ergebnisse der VENT-Studie nach 6 Monaten in den primären Endpunkten

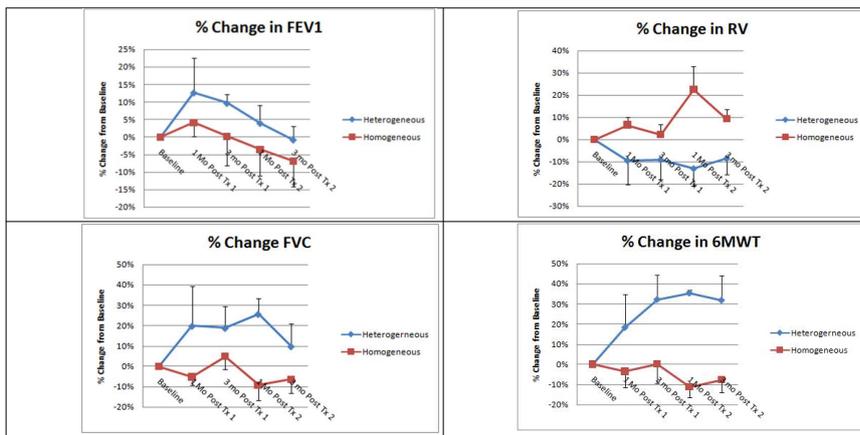


Abbildung 8.8: Ergebnisse der LVRC-Pilot-Studie

9. Verzeichnis der Abbildungen und Tabellen

Abbildungsverzeichnis	Seite
Abb. 1.1 COPD-Klassifikation nach ICD-10.....	6
Abb. 1.2 Schweregradeinteilung der COPD nach GOLD.....	7
Abb. 1.3 Anatomie des Bronchus.....	7
Abb. 1.4 Heterogenes und homogenes Emphysem.....	8
Abb. 1.5 Ursachen für die Entstehung der COPD.....	9
Abb. 1.6 COPD-Anteil an pulmonalen Todesursachen in Deutschland.....	12
Abb. 1.7 Prinzip der single breath-Methode.....	16
Abb. 1.8 Wertigkeit klinischer Belastungstests.....	16
Abb. 1.9 Gesicherte positive Effekte der pneumologischen Rehabilitation.....	21
Abb. 3.1 Statische und dynamische Atemvolumina.....	26
Abb. 3.2 Master Screen Body.....	29
Abb. 3.3 Fluss-Volumen-Diagramm bei Atemwegobstruktion.....	30
Abb. 3.4 Spezifische Resistanceschleifen bei COPD.....	30
Abb. 3.5 Lungenfunktionsausdruck an der pneumologischen Klinik Gauting.....	31
Abb. 3.6 Starres Bronchoskop der Fa. Storz.....	32
Abb. 3.7 IBV-Spiration-Ventil.....	33
Abb. 3.8 A Einbringen des IBV-Spiration-Ventils mit dem Katheter.....	33
Abb. 3.8 B Selbstexpansion des IBV-Ventils bei einströmender Luft.....	34
Abb. 3.8 C Luft-Austritt und Sekretabfluss bei Expiration.....	34
Abb. 3.9 Aufbau des EBV-Ventils (Fa. Pulmonx).....	35
Abb. 3.10 Zephyr EBV-Insertion mit dem Bronchoskop.....	36
Abb. 3.11 Emphasys Zephyr Loader System, ELS.....	36
Abb. 3.12 Zephyr EDC (Einführkatheter).....	36
Abb. 3.13 EBV-Ventil implantiert.....	37
Abb. 3.14 Befundskizze Bronchialbaum zur Orientierung bei Ventilimplantation.....	37
Abb. 4.1 Entwicklung der gemessenen Parameter akut sowie im Langzeitverlauf.....	43
Abb. 4.2 Entwicklung der wichtigsten Parameter bei den Patienten mit Atelektasenbildung akut und im Verlauf [% vom Soll].....	46
Abb. 4.3 Röntgenthoraxaufnahme vor Ventilimplantation.....	48
Abb. 4.4 A HR-CT Lungenoberfeld.....	49
Abb. 4.4 B HR-CT Lungenmittelfeld.....	49
Abb. 4.4 C HR-CT Lungenunterfeld.....	49
Abb. 4.5 HR-CT Thorax transversal.....	49
Abb. 4.6 Bronchoskopiebefund vor Ventilimplantation.....	50
Abb. 4.7 Implantierte EBV-Ventile am Patienten.....	50
Abb. 4.8 Thoraxübersichtaufnahme nach Ventilimplantation mit Drainage.....	51
Abb. 4.9 Entwicklung der Lungenfunktion nach Ventilimplantation.....	51
Abb. 4.10 Röntgenthorax nach Ausbildung einer Oberlappenatelektase.....	52
Abb. 5.1 Effekte der Ventilimplantation bei den elf in der pneumologischen Klinik Gauting behandelten Patienten.....	53
Abb. 5.2 Auswirkungen der COPD auf körperliche Belastbarkeit, Lebensqualität und Psyche.....	54
Abb. 5.3 Giant Bulla.....	59
Abb. 5.4 Subgruppenergebnisse der VENT-Studie.....	67
Abb. 5.5 VENT: Charakterisierung der interlobären Fissur im HR-CT.....	68

Abb. 5.6	Langzeitentwicklung von FEV1 und 6-MWT in der VENT-Studie.....	69
Abb. 5.7	RePneu™-LVRC.....	72
Abb. 5.8	In der pneumologischen Gauting eingesetzte RePneu™-LVRC-Spiralen im Thoraxröntgenbild.....	73
Abb. 5.9	Nitinol-Bronchusverschlussstents in situ und im Thorax-Röntgenbild.....	76
Abb. 5.10	Chartis™-System der Firma Pulmonx.....	78
Abb. 5.11	Möglicher Leitfaden zur Therapieentscheidung bei COPD mit Emphysem.....	79
Abb. 8.1	Algorithmus zur Diagnostik der COPD.....	83
Abb. 8.2	BODE-Index.....	83
Abb. 8.3	Interdisziplinäre Behandlungsaspekte der COPD.....	84
Abb. 8.4	VENT-Studie: Subgruppe mit Volumenreduktion im Ziellappen nach 6 Monaten.....	84
Abb. 8.5	Starke Volumenreduktion im Ziellappen in der Subgruppe mit vollständiger Fissur nach 6 Monaten (n=68).....	84
Abb. 8.6	VENT-Studie: Veränderungen in FEV1 und 6-MWT in der Subgruppe mit vollständig vorhandener Fissur.....	85
Abb. 8.7	Ergebnisse der VENT-Studie nach 6 Monaten in den primären Endpunkten.....	85
Abb. 8.8	Ergebnisse der LVRC-Pilot-Studie.....	85

Tabellenverzeichnis

Tab. 3.1	Lungenfunktionswerte des Patientenkollektivs vor Ventilimplantation.....	27
Tab. 3.2	Blutgaswerte des Patientenkollektivs vor Ventilimplantation.....	28
Tab. 3.3	6-MWT-Werte des Patientenkollektivs vor Ventilimplantation.....	28
Tab. 3.4	Emphysem-Charakterisierung des behandelten Patientenkollektivs.....	29
Tab. 3.5	Technische Einzelheiten des Zephyr-EBV-Ventils.....	35
Tab. 3.6	Lokalisationen und Anzahl der an der pneumologischen Klinik Gauting eingesetzten Ventile.....	38
Tab. 3.7	Verwendete Ventiltypen an in Gauting behandelten Patienten zur ELVR.....	38
Tab. 4.1	Akute radiologische Ergebnisse.....	40
Tab. 4.2	Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor und 14 Tage nach Ventilimplantation (Akutergebnisse).....	41
Tab. 4.3	Art und Anzahl akuter Komplikationen nach Ventilimplantation.....	41
Tab. 4.4	Röntgenologische Langzeitveränderungen des Patientenkollektivs.....	43
Tab. 4.5	Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor, 14 und 80 Tage nach Ventilimplantation.....	44
Tab. 4.6	Durchschnittswerte von Lungenfunktion, Blutgasen und Belastung vor Implantation, im Akutergebnis und im Langzeitergebnis bei Patienten mit Atelektasenbildung.....	45
Tab. 4.7	Zephyr - EBV vs. IBV - Spiration: Wichtigste Parameter im Vergleich.....	46
Tab. 4.8	Lungenfunktionswerte vor Ventilimplantation.....	48
Tab. 4.9	Blutgase vor Ventilimplantation.....	48
Tab. 4.10	6-Minuten-Gehtest vor Ventilimplantation.....	48
Tab. 4.11	Lungenfunktionswerte vor und nach Ventilimplantation im Vergleich.....	51
Tab. 4.12	Blutgaswerte im Vergleich vor und nach Ventilimplantation.....	51
Tab. 4.13	6-Minuten-Gehtest vor und nach Ventilimplantation.....	52
Tab. 5.1	Ergebnisse der NETT-Studie.....	58
Tab 5.2	Subgruppen der NETT-Studie.....	58
Tab 5.3	Erfolgsaussichten bei Bullektomie.....	59
Tab 5.4	Kriterien zur Differenzialindikation für LVR und LTx bei Patienten mit ausgeprägtem Lungenemphysem.....	60

10. Literaturangaben

- [1] Worth H, Buhl R, Cegla U et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie* 2002; 56: 707
- [2] Kardos P, Buhl R, Criée CP et al. Kurzfassung der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie* 2007; 2; 1
- [3] Report of an expert committee: Definition and diagnosis of pulmonary disease with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *WHO Techn Rep Ser* 1961; 213: 14-19
- [4] Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD. *Pneumologie* 2007; 61: e8
- [5] Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1256-1276
- [6] Ciba guest symposium report: Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14: 286-299
- [7] Herold G. *Innere Medizin*. Eigenverlag, 2007, S. 314ff.
- [8] Lüllmann-Rauch R. *Histologie: entenda, aprenda, consulte; 10 quadros. 2. Auflage*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro 2006
- [9] Könn G. Grundmann, *Lehrbuch Spezielle Pathologie*, Urban&Schwarzenberg 1986; 7: 133-134
- [10] U.S. Surgeon General. The health consequences of smoking: chronic obstructive pulmonary disease. *Washington DC: U.S. Department of health and human services, 1984*. Publication No. 84-50205
- [11] Leuenberger P, Schwartz J, Ackermann-Liebrich U et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA Study). Swiss Study on air pollution and lung diseases in adults. SAPALDIA Team. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1222-1228
- [12] Dayal HH, Khuder S, Sharrar R et al. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65: 161-171
- [13] Holt PG. Immune and inflammatory function in cigarette smokers. *Thorax* 1987; 42: 241-249
- [14] Kauffmann F, Droulet D, Lellouch J et al. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979; 8: 201-212
- [15] Niewoehner DE. Anatomic and pathophysiological correlations in COPD. In: Baum GL, Crapo JD, Celli BR, Karlinisky JB (eds). *Textbook of pulmonary diseases*. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1998: 823-842
- [16] Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic alpha-1 globulin pattern of serum in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963; 15: 132-140
- [17] Orie NGM, Sluiter HJ, De Vreis K et al. Bronchitis, an international symposium. *Assen, Netherlands: Royal Vangorum, 1961*: 43-59
- [18] Svanes C, Omenaas E, Heuch JM et al. Birth characteristics and asthma symptoms in young adults: results from a population-based cohort study in Norway. *Eur Respir J* 1998; 12: 1366-1370

- [19] Chen JC, Mannino MD. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opin Pulmon Med* 1995; 5: 93-99
- [20] Behera D, Jindal SK. Respiratory symptoms in Indian women using domestic cooking fuels. *Chest* 1991; 100: 385-388
- [21] Rothe T. Dynamische Lungenüberblähung: Implikationen für die klinische Praxis. *Schweiz Med Forum* 2006;6:474-478
- [22] Diaz O, Villafranca C, Ghezzi H, et al. Role of inspiratory capacity on exercise tolerance in COPD patients with and without tidal expiratory flow limitation at rest. *Eur Respir J* 2000;16:259-75.
- [23] Gillissen A. Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung. *UNI-MED Verlag, Bremen* 2006; 3: 121-123
- [24] Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP et al. Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD. *Pneumologie* 2007; 61: e5
- [25] Andreas S. Neurohumoral activation as a link to systemic manifestation of chronic lung disease. *Chest* 2005; 128: 3619-3624
- [26] Konietzko N, Fabel H. *Weißbuch Lunge 2000*. Stuttgart-New York: Thieme
- [27] Murray CJL, Lopez AD. The global burden of disease: A comprehensive assessment of mortality and disability from diseases. *Injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020*. Cambridge: Harvard University Press, 1996
- [28] Lopez AD, Murray CJL. The global burden of disease, 1990-2020. *Nature Med* 1998; 4: 1241-1243
- [29] Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS (ed). Chronic obstructive pulmonary disease Toronto: *Saunders*, 1991: 357-363
- [30] Calverley PMA, Burge PS, Spencer S et al. Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664
- [31] Hughes JMB, Pride NB. In defense of the carbon monoxide transfer co-efficient Kco (TL/VA). *Eur Respir J* 2001; 17: 168-174
- [32] McLean A, Warren PM, Gilooly M et al. Microscopic and macroscopic measurement of emphysema: relation to carbon monoxide transfer. *Thorax* 1992;47:14-19
- [33] Gevenois PA, de Vuyst P, de Maertelaer V et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:187-192
- [34] Gould GA, Redpath AT, Ryan M et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991;4:141-146
- [35] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates for improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160: 542-549
- [36] Wuthe H. Belastungsuntersuchungen bei COPD - Klinische Relevanz?. *Med Report* 2006; 6:2
- [37] Thurlbeck WM, Simon G. Radiographic appearance of the chest in emphysemas. *Am J Roentgenol* 1978; 130: 429-440
- [38] Morgan MDL, Denison DM, Stricklund B. Value of computed tomography for selecting patients with bullous emphysema. *Thorax* 1986; 41: 855-862
- [39] O'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible" emphysema. *Eur Respir J* 2001; 18: 914-920

- [40] Celli BR, Cote CG, Marin JM et al. The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *NEJM* 2004; 350: 1005-1012
- [41] Hurst R, Donaldson GC, Wilkinson TMA et al. Epidemiological relationships between the common cold and exacerbation frequency in COPD. *Eur Respir J* 2005; 26: 846-852
- [42] Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002; 57: 847-852
- [43] Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142 (4): 233-239
- [44] O'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates for improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; : 542-549
- [45] Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340: 1948-1953
- [46] Vestbo J, Sorensen T, Langer P et al. Longterm effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 355: 1819-1823
- [47] Burge PS, Calverley MA, Jones PW et al. Randomised, placebo-controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease; the Isolde trial. *Br Med J* 2000; 320: 1297-1303
- [48] The Lung Health Study Research Group. Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000; 343: 1902-1909
- [49] Bergmann KC, Fischer J, Schmitz M et al. Die stationäre Rehabilitation für Erwachsene. Zielsetzung - Diagnostik und therapeutische Standards - Forschungsbedarf. *Pneumologie* 1997; 51: 523-532
- [50] Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and chronic care scientific group of the european respiratory society. *Eur Respir J* 1997; 10: 744-757
- [51] Toma TP et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2002; 361:931-933
- [52] Mehran RJ, Deslauriers J. Indications for surgery and patient workup for bullectomie. *Chest Surg Clin N Am* 1995; 5: 717-734
- [53] Hughes JA, Hutchison DM, MacArthur DCS et al. Long-term changes in lung function after surgical treatment of bullos emphysema in smokers and exsmokers. *Thorax* 1986; 39: 140
- [54] Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 106-119
- [55] National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003; 348: 2059-2073
- [56] Machado MC, Krishnan JA, Buist SA et al. Sex differences in survival of oxygen-dependent patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 Sep 1; 174 (5): 524-529
- [57] Häussinger K et al. Empfehlungen zur Sicherung der Qualität in der Bronchoskopie. *Pneumologie* 2004; 58: 344-356

- [58] Kraus A. Diagnostische Relevanz der Impulsoszillometrie im Vergleich zur Bodyplethysmographie im Kindesalter. *Dissertation Würzburg 1999*; 9-10
- [59] Kardos P, Buhl R, Criée CP et al. Kurzfassung der Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Pneumologie 2007*; 61; e4
- [60] Worth, H. Buhl, R. Cegla, U.; et al.: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie 2002*; 56:703-737.
- [61] Baum J, Mitznegg P. Lebensqualität bei COPD - Patienten: Ein Vergleich von Patienten in hausärztlicher bzw. spezialärztlicher Langzeitbetreuung. *Dissertation Berlin 2006*; 18-19
- [62] John, M. Optimierung des klinischen COPD-Managements. *Med Report 9, 2005*; 29: 6.
- [63] Jones, P.W., Bosh T.K. Quality of Life Changes in COPD Patients Treated with Salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med 1997*; 155: 1283-1289.
- [64] Magnussen H, Goeckenjan G, Köhler D et al. Leitlinien zur Sauerstoff-Langzeit-Therapie. *Pneumologie 2001*; 55: 454 - 464
- [65] Report of the Medical Research Council Working Party. Longterm domiciliary oxygen in chronic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet 1981*; 1: 681-685
- [66] Nocturnal oxygen therapy trial group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med 1980*; 93: 191-198
- [67] Decramer M, Lacquet LM, Fagard R et al. Corticosteroids contribute to muscle weakness in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med 1994*; 150: 11-16
- [68] Decramer M, Stas KJ. Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Dis 1992*; 146: 800-802
- [69] Donahoe M, Rogers RM. Nutritional assessment and support in chronic pulmonary disease. *Clin Chest Med 1990*; 11: 487-504
- [70] Köhler D, Crie CP, Raschke F. Leitlinien zur häuslichen Sauerstoff und Heimbeatmungs-therapie. *Pneumologie 1996*; 50: 927-931
- [71] Büchi S et al. Stationäre Rehabilitation bei Patienten mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheit (COLK): Effekte auf körperliche Leistungsfähigkeit, psychisches Wohlbefinden und Lebensqualität. *Schweiz Med Wochenschr 2000*; 130: 135-42
- [72] Kröger C. Raucherentwöhnung in Deutschland: Grundlagen und kommentierte Übersicht. *Köln: Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA), 2000.*
- [73] Petro, W. Physiotherapie bei COPD: Physiotherapie - so wichtig wie Medikamente. *Der Hausarzt 4/03*: 52.
- [74] Petro, W. Pneumologische Rehabilitation hat ihre Evidenz bewiesen. *Med Report 9, 2005*; 29: 13.
- [75] Buist, AS. *US Lung Health Study. Respirology 1997*; 2(4): 303-7.
- [76] Crockett AJ et al. A Review of Long-term Oxygen Therapy for COPD. *Respir Med. 2001*; 95 (6): 437-449.
- [77] Deslauriers J. History of surgery for emphysema. *Semin Thorac Cardiovasc Surg 1996*; 8: 43-51
- [78] Brantigan O, Mueller E. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Am Surg 1957*; 23: 789-804
- [79] Brantigan O, Kress M, Mueller E. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respi Dis 1959*; 39: 194-202

- [80] Benditt J. Surgical therapies for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Care* 2004; 49: 53-61
- [81] Lenfant C. Will Lung Volume Reduction Surgery Be Widely Applied? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 431-433
- [82] Ware JH. The National Emphysema Treatment Trial - How Strong Is the Evidence? *NEJM* 2003; 348 (21): 2059-2073
- [83] Chan KM, Martinez FJ, Chang AC. Nonmedical Therapy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2009; 6: 137-145
- [84] Schipper PH et al. Outcomes after resection of giant emphysematous bullae. *The Annals of Thoracic Surgery* 2004; 78 (3): 976-982
- [85] Snider G. Reduction pneumoplasty for giant bullous emphysema. Implications for surgical treatment of non-bullous emphysema. *Chest* 1996; 109: 540-548
- [86] Dunitz J, Hertz M. Surgical therapy for COPD: lung transplantation. *Semin Respir Crit Care Med* 1999; 26: 365-373
- [87] Trulock EP et al. Registry of International Society for Heart and Lung Transplantation: Twentyfourth official adult-lung and heart-lung transplantation report - 2007. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 782-795
- [88] Müller L. Lungentransplantation: Wenn die Lunge versagt. *CliniCum pneumo* 2/2009
- [89] Mason et al. Spirometry after Transplantation: how much better are two lungs than one? *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1193-1201
- [90] Leuenberger P et al. Management 1997 of chronic obstructive pulmonary disease. *Schweiz Med Wochenschr* 1997; 127: 766-82.
- [91] Lacasse Yet al. Metaanalysis of rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1996; 348: 1115-1119.
- [92] Ganzoni A et al. Hochkalorische Ernährung bei chronisch obstruktiver Lungenkrankheit. *Praxis* 1994; 83(1): 14-16.
- [93] Pulmonary Rehabilitation, Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Guidelines. *Chest* 1997; 112: 1363-1396.
- [94] Brändli O. Stationäre und ambulante pulmonale Rehabilitation in der Schweiz. *Schweiz Med Forum* 2001; 46: 1154-1157
- [95] Brenner M et al. Innovative Approaches to Lung Volume Reduction for Emphysema. *Chest* 2004; 126: 238-248
- [96] Swanson SJ et al. No-cut thorascopic lung plication:a new technique for lung volume reduction reduction surgery. *J Am Coll Surg* 1997; 185: 25-23
- [97] Brenner M et al. Effects of a novel implantable elastomer device for lung volume reduction surgery in a rabbit model of elastase-induced emphysema. *Chest* 2002; 121: 201-209
- [98] Ingenito et al. Bronchoscopic volume reduction: a safe end effective alternative to surgical therapie for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:295-301
- [99] Toma TP. The flexible bronchoscopic approach to lung volume reduction. *Pneumologia* 2001; 2: 97-100
- [100] Dillard D et al. Evaluation of a novel intra-bronchial valve device to produce lung volume reduction. *Proceedings of the 12th World Congress of Bronchology, Boston, MA, 2002; 77*
- [101] Snell GI et al. The Potential for Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Bronchial Prostheses - A Pilot Study. *Chest* 2003; 124: 1073-1080

- [102]Hopkinson NS et al.: Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Resp Crit Care Med* 2005; 171: 453-460
- [103]Wan IYP et al.: Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema - report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129: 518-526
- [104]Yim AP et al. Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1564-1573
- [105]De Oliveira HG et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest* 2006; 130: 190-199
- [106]Wood DE et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 65-73
- [107]Coxson HO et al. The computed tomography assessment of lung volume changes after bronchial valve treatment. *Eur Respir J* 2008; 32: 1443-1450
- [108]Springmeyer et al. Bronchial valve treatment of emphysema, collateral ventilation, and contrast to surgery for emphysema - Clinical Research, Spiration, Inc, Redmont, WA, US. *Eur Respi J* 2007; *Abstract 17th ERS Annual Congress*; P752:106
- [109]Weise M, Freitag L. Endoskopische Volumenreduktion mit Bronchus-Verschlussblockern - ein neues Verfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems. *Inaugural - Dissertation Universität Duisburg-Essen* 2008.
- [110]Strange C et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): A non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulmonary Medicine* 2007; 7:10
- [111]Aumüller J. Endoskopische Verfahren zur Emphysemtherapie - mit Ventilen, Spiralen und heißem Wasserdampf. *Pneumo News* 2009; 3: 52-53
- [112]Sciurba F. *VENT Pivotal Trial Clinical Study Report August 2008*: xii-xiii
- [113]Freitag L. Endoskopische Behandlungsmöglichkeiten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Pneumologe* 2009; 2: 96-105
- [114]Herth FJ et al. Study of a lung volume reduction coil™ for the treatment of emphysema. *ERS Annual Congress, Vienna, 2009*. 180: 304-305
- [115]Herth FJ et al. A dose ranging study of the aeris polymeric lung volume reduction (PLVR) system in patients with advanced upper lobe predominant (ULP) emphysema. *ERS Annual Congress, Vienna, 2009*. 180: 304-305
- [116]Macklem PT: Collateral ventilation. *New Engl J Med* 1978; 298: 49-50
- [117]Cooper JD et al. Airway bypass: a new treatment for emphysema [abstract]. *Proc Am Thorac Soc* 2006;167:A726.
- [118]Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S. Bronchoskopie lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2003; 4:101-108
- [119]Piiper J. Physiological equilibria of gas cavities in the body. *Washington, D.C. American Physiological Society: Handbook of Physiology* 1965; 3: 1205-1220.
- [120]Contador RS et al. Evaluation of respiratory mechanics and lung histology in a model of atelectasis. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 137: 61-68
- [121]Alijuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of an new bronchoscopic method to measure collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction. *J Apply Physiol* 2009; 106: 774-783

11. Danksagung

Allen voran gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Karl Häußinger für seine geduldige, ausdauernde und selbstlose Unterstützung und Beratung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Herrn Dr. Wolfgang Gesierich und Herrn Dr. Andreas Fertl danke ich für die praktische Durchführung der endoskopischen Volumenreduktion. Ein besonders herzliches Dankeschön gilt dabei Herrn Dr. Gesierich für die kompetente Durchsicht und Korrektur dieser Arbeit.

Ebenso möchte ich mich bei allen Mitarbeitern der Asklepios-Fachklinik München-Gauting für die organisatorische Unterstützung bedanken, insbesondere bei Stefanie Gebele.

Von ganzem Herzen danke ich meiner Frau Judith, meiner Tochter Nelah und meinen Eltern für die liebevolle bedingungslose Unterstützung.