
Aus den Asklepios-Fachkliniken München-Gauting
Klinik für Pneumologie
Lehrkrankenhaus der
Ludwig-Maximilians-Universität München
Chefarzt: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

**18 Monate Screening zur
Endoskopischen Lungen-Volumenreduktion bei Patienten mit COPD –
Ergebnisse aus einem spezialisierten Behandlungszentrum**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Nadine Christine May

aus
Marburg

Jahr
2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jürgen Behr

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Claus Neurohr

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Wolfgang Gesierich

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2020

ERKLÄRUNG

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „18 Monate Screening zur Endoskopischen Lungen-Volumenreduktion bei Patienten mit COPD – Ergebnisse aus einem spezialisierten Behandlungszentrum“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 16.10.2020

Nadine Christine May

.....

.....

Ort, Datum

Unterschrift

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	ix
Abbildungsverzeichnis	xi
Tabellenverzeichnis	xiii
1 Einleitung.....	1
1.1 COPD und Emphysem.....	1
1.1.1 Definition.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.3 Ätiologie	2
1.1.4 Pathophysiologie	3
1.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung.....	4
1.1.6 Standardbehandlung	6
1.2 Hinführung zur Lungenvolumenreduktion	8
1.2.1 Prinzip der Volumenreduktion und ihr Effekt auf die Pathophysiologie des Emphysems.....	8
1.2.2 Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)	9
1.2.3 Endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR)	10
1.3 Zielsetzung	20
1.3.1 Hintergrund.....	20
1.3.2 Überlegungen zur Bedeutung von „real life“ Daten im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien.....	21
1.3.3 Ziele	22
2 Methodik	25
2.1 Patientenkollektiv	25
2.2 Beschreibung des Baseline Screenings	25
2.2.1 Methoden der CT Analysen (Emphysemverteilung, Fissurenanalyse)	26
2.2.2 Bronchoskopische Messung der Kollateralventilation mit dem Chartis®-System	27

2.3	Beschreibung des „therapeutischen Fensters“ für endoskopische Maßnahmen.....	28
2.4	Etablierte Selektionskriterien und Kontraindikationen für eine ELVR	29
2.5	Erarbeitung und Erhebung der ausschlaggebenden Kontraindikationen für eine ELVR	31
2.6	Endoskopische Therapie	32
2.6.1	Endobronchiale Ventile	32
2.6.2	Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen	32
2.6.3	Thermische Vaporablation.....	32
2.7	Erhebung von Follow-up Daten und Responderanalyse	32
2.8	Statistische Methoden	33
2.9	Literaturrecherche	34
3	Ergebnisse.....	35
3.1	Patientenkollektiv.....	35
3.1.1	Demographische Charakteristika und Baseline-Werte	36
3.1.2	Leistungsfähigkeit und Lebensqualität	39
3.2	Rekrutierungsgrund.....	39
3.3	Voruntersuchungen	40
3.3.1	Emphysemverteilung	40
3.3.2	Fissurenanalyse	41
3.3.3	Analyse mit Chartis®	41
3.3.4	Korrelation zwischen Fissurenanalyse und Chartis®-Messung	42
3.4	Kontraindikationen für eine ELVR	42
3.4.1	Erfassung.....	42
3.4.2	Auswertung.....	44
3.4.3	Detaillierte Auswertung der einzelnen Kontraindikationen	46
3.5	Therapie.....	49
3.5.1	Übersicht über durchgeführte ELVR	49
3.5.2	Details durchgeführter ELVR	49
3.6	Follow up-Werte, Therapieerfolg und Responderanalyse.....	51
3.6.1	Überblick.....	51

3.6.2	Therapieerfolg der Ventile.....	51
3.6.3	Therapieerfolg der Spiralen	54
3.6.4	Follow up der Vaporablation.....	56
3.6.5	Vergleich der Therapieerfolge mit Ventilen und Spiralen	57
3.6.6	Responderanalyse	59
3.7	Behandlung mit Spiralen nach ineffektiver Ventilbehandlung.....	59
3.8	Komplikationen.....	60
4	Diskussion	62
4.1	Zusammenfassung.....	62
4.2	Patientenkollektiv	62
4.3	Kontraindikationen für eine ELVR.....	63
4.4	Follow up-Werte, Therapieerfolg und Responderanalyse	65
5	Ausblick	68
6	Zusammenfassung.....	69
	Literaturverzeichnis	71

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Beschreibung
Abb.	Abbildung
6MWD	6-Minuten-Gehtest (engl. 6 Minute Walk Distance)
BODE	Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"
CAT	COPD Assessment Test
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic obstructive pulmonary disease)
CT	Computertomographie
CV	Kollateralventilation
DLCO _{SB}	Pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid
EBV	Endobronchial-Ventil
ELVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
engl.	Englisch
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte expiratorische Vitalkapazität (engl. forced vital capacity)
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HR-CT	Hochauflösende Computertomographie (engl. high resolution computed tomography)
IBV	Intrabronchial-Ventil
IC	Inspiratorische Kapazität
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen

Abkürzung	Beschreibung
LVRS	chirurgische Lungenvolumenreduktion
mMRC	Modified British Medical Research Council
O ₂	Sauerstoff
PaO ₂	Sauerstoffpartialdruck
Raw	Atemwegswiderstand
RCT	randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial)
RV	Residualvolumen
SGRQ	Saint George Respiratory Questionnaire
Tbl.	Tabelle
TEV	totales ausgeatmetes Volumen (engl. Total Exhaled Volume)
TLC	Totale Lungkapazität (engl. total lung capacity)
VC	Vitalkapazität
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organization)

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1-1: Anatomie des Bronchus [4].....	1
Abbildung 1-2: Heterogenes vs. homogenes Emphysem [5].....	2
Abbildung 1-3: Mechanismen der Atemwegsobstruktion bei COPD [25].....	4
Abbildung 1-4: Einschätzung des COPD-Schweregrades anhand der individuellen Ausprägung der Symptome und dem Exazerbationsrisiko [2].	6
Abbildung 1-5: Stufenplan zur Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD.....	8
Abbildung 1-6: Schematische Darstellung des Prinzips der Lungenvolumenreduktion [41].	9
Abbildung 1-7a,b: a Endobronchiale Ventile (Zephyr EBV® PulmonX) im linken Oberlappen, b Intrabronchiale Ventile (IBV® Spiration/Olympus) im linken Oberlappen [45].	12
Abbildung 1-8: Atelektase des linken Oberlappens nach Ventilverschluss.	12
Abbildung 1-9: Lungenvolumen-Reduktions-Spirale (LVRC; RePneu-Device®) im spannungsfreien Zustand [54].....	14
Abbildung 1-10: Freigesetzte Spirale im linken Oberlappen [45].....	15
Abbildung 1-11: Schematische Darstellung der bisher in vitro nachgewiesenen alveolären und interbronchialen Verbindungen mit kollateraler Ventilation.....	19
Abbildung 1-12 a, b: Beispiele von Chartis®-Messungen: Das orange Signal zeigt den Expirationsfluss. Das blaue Signal zeigt den negativen Druck in der Inspiration [74].	20
Abbildung 2-1: Fissurenanalyse mit HR-CT. Repräsentative Fissurenanalysen mit Beispielen für (A) Fissura obliqua sinistra, (B) caudale Fissura obliqua dextra, (C) Fissura horizontalis dextra, (D) craniale Fissura obliqua dextra.....	27
Abbildung 3-1: Überblick über das Patientenkollektiv und durchgeführte ELVR.....	36
Abbildung 3-2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.....	37
Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der ausschlaggebenden Kontraindikationen für eine ELVR des Kollektivs „ELVR nicht möglich“ (n=100).....	45
Abbildung 3-4: Narbige („natürliche“) Volumenreduktion rechts, kompensatorische Überblähung links.	46

Abbildung 3-5: Schwerstes homogenes Emphysem ohne Target für eine ELVR.	46
Abbildung 3-6a,b: Ausgeprägte pleuropulmonale Schwielen in beiden Thoraxkuppeln.....	47
Abbildung 3-7: Überblick über das Patientenkollektiv „Aktive Raucher“.....	47
Abbildung 3-8: Adenokarzinom im rechten Oberlappen.....	48
Abbildung 3-9: Überblick über durchgeführte ELVR.	49
Abbildung 3-10: Überblick über die Erfassung von Follow-up-Daten.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1-1: Stadieneinteilung der COPD nach GOLD basierend auf den Ergebnissen der Spirometrie [2].	5
Tabelle 1-2: Methoden der endoskopischen Lungenvolumenreduktion im Vergleich.	11
Tabelle 2-1: Definition der verschiedenen Phänotypen der Chartis®-Messung.	28
Tabelle 2-2: Kriterien des „therapeutischen Fensters“ für endoskopische Maßnahmen.	29
Tabelle 2-3: Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs.	33
Tabelle 3-1: Demographische Charakteristika, Baseline-Werte der Lungenfunktion, Blutgasanalyse und Diffusionskapazität des Gesamtkollektivs sowie der beiden Patientenkollektive „ELVR nicht möglich“ und „ELVR möglich“.	38
Tabelle 3-2: Baseline-Werte der Patienten im Kollektiv „ELVR möglich“. Es handelt sich um verschiedene Tests, die die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität widerspiegeln.	39
Tabelle 3-3: Gründe für die Einweisung der Patienten in unser Behandlungszentrum, sortiert nach Relevanz.	40
Tabelle 3-4: Emphysemverteilung des gesamten Patientenkollektivs.	40
Tabelle 3-5: Verteilung und Quantifizierung der Defektgröße in den einzelnen Fissuren sowie den ganzen Lappen.	41
Tabelle 3-6: Chartis®-Ergebnisse der entsprechenden Ziellappen. Alle Daten als n angegeben.	42
Tabelle 3-7: Korrelation Fissurenanalyse und Chartis®-Messung. Alle Daten als n angegeben.	42
Tabelle 3-8: (n) der erfassten Kontraindikationen für eine ELVR.	44
Tabelle 3-9: Anzahl (n) aller erfassten Kontraindikationen und Anzahl (n) der ausschlaggebenden Kontraindikation für eine ELVR des Kollektivs „ELVR nicht möglich“ (n=100), sortiert nach Häufigkeit.	45
Tabelle 3-10: Detaillierte Darstellung und Verteilung der verschiedenen Ausprägungen der Emphysem-Morphologie, die als Kontraindikation für eine ELVR gesehen wurden.	46
Tabelle 3-11: Darstellung und Verteilung der erfassten CT-Befunde, die als Kontraindikation für eine ELVR gesehen wurden.	48

Tabelle 3-12: Mittelwert und Range der Blutgaswerte der Patienten mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz.	48
Tabelle 3-13: Anzahl (n) durchgeführter, endoskopischer Behandlungen der verschiedenen Therapieansätze.	49
Tabelle 3-14: Anzahl (n) durchgeführter endoskopischer Behandlungen der verschiedenen Lungenlappen, aufgeteilt nach den verschiedenen Therapieverfahren.	50
Tabelle 3-15: Anzahl (n) verwendeter Ventile bzw. Spiralen pro durchgeführte endoskopische Behandlung und Lungenlappen. Angegeben sind Mittelwert und Range.	50
Tabelle 3-16: Baseline- und Follow up-Werte der mit Ventilen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.	53
Tabelle 3-17: Baseline- und Follow up-Werte der mit Spiralen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.	55
Tabelle 3-18: Baseline- und Follow up-Werte der mit Vaporablation versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.	56
Tabelle 3-19: Vergleich der Differenzwerte für Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität der beiden Patientenkollektive, die mit Ventilen beziehungsweise Spiralen versorgt wurden.	58
Tabelle 3-20: Responderanalyse. Angegeben sind die Anzahl (n), die das Kriterium erfüllen/Anzahl (n) der erfassten Daten sowie der sich daraus ergebende prozentuale Anteil.	59
Tabelle 3-21: Differenzwerte der zunächst mit Ventilen und anschließend mit Spiralen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse und Diffusionskapazität.	60
Tabelle 4-1: Anteil an eingeschlossenen Patienten einzelner Studien	63

1 Einleitung

1.1 COPD und Emphysem

1.1.1 Definition

Die Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (engl. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) ist eine sehr häufig auftretende Erkrankung, die sich durch eine irreversible Verengung der Atemwege, verbunden mit Husten, vermehrtem Auswurf und Atemnot bei Belastung äußert. Die charakteristische Symptomatik der COPD ist durch die Kombination aus einer Erkrankung der kleinen Atemwege, der Obstruktiven Bronchitis, und einer parenchymatösen Destruktion, dem Emphysem, verursacht.

Die COPD ist durch eine progrediente, nicht reversible Einschränkung der Lungenbelüftung charakterisiert und mit einer pathologischen Entzündungsreaktion auf inhalative Noxen assoziiert. Kommt es zu einer plötzlichen Verschlechterung der Dyspnoe, des Hustens und/oder des Auswurfs, die über die normale Tagesschwankung hinausgeht und eine Intensivierung der Behandlung erfordert, spricht man von einer akuten Exazerbation [1]. Die COPD weist außerdem bedeutsame extrapulmonale Manifestationen beispielsweise an Herz und Kreislauf, Skelettmuskulatur und -system sowie Psyche auf, die zusätzlich zum Schweregrad beitragen [2, 3].

Der pathologisch-anatomische Begriff *Emphysem* bezeichnet die Destruktion des Lungenparenchyms distal der terminalen Bronchiolen, das heißt der Alveolargänge und Alveolen (Abbildung 1-1).

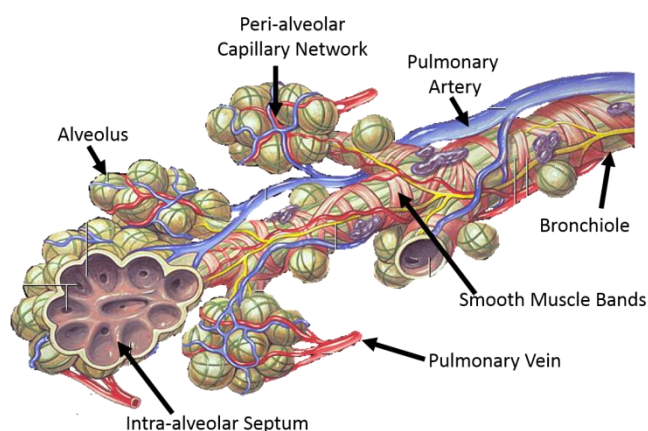


Abbildung 1-1: Anatomie des Bronchus [4]

Bezüglich der Emphysemverteilung werden unterschiedliche Muster beschrieben. Man spricht von einem homogenen Emphysem, wenn es gleichmäßig, meist kleinblasig über die gesamte Lunge verteilt ist, und von einem heterogenen, wenn es lokalisiert meist mit großer, bullöser Ausprägung auftritt (Abbildung 1-2).

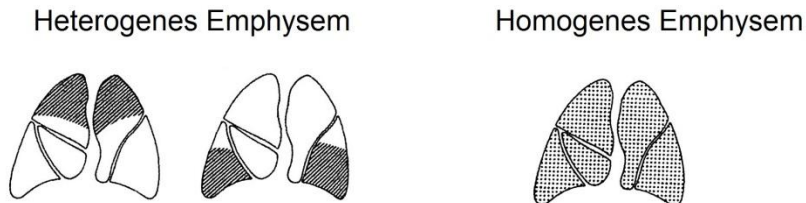


Abbildung 1-2: Heterogenes vs. homogenes Emphysem [5].

1.1.2 Epidemiologie

Vorhandene Daten zur Prävalenz, Morbidität und Mortalität der COPD variieren sehr stark zwischen Alter, Geschlecht und Ländern [6]. Dies ist in unterschiedlichen Studiendesigns, Diagnosekriterien, analytischen Methoden und der uneinheitlichen Definition der COPD begründet [7]. Hinzu kommt, dass viele Fälle von COPD nicht erkannt und diagnostiziert werden [8].

Gegenwärtige Daten geben eine Gesamt-Prävalenz der COPD (Stadium II oder höher) von 10,1% (Männer 11,8%; Frauen 8,5%) an. Aufgrund der anhaltenden Risikofaktoren und die sich verändernde Altersstruktur der Weltbevölkerung wird davon ausgegangen, dass die Prävalenz der COPD noch weiter ansteigen wird [6, 9, 10].

COPD ist eine der führenden Ursachen für Morbidität und Mortalität weltweit [11]. Im Jahre 2002 war sie die fünfthäufigste Todesursache. Aktuelle Prognosen der WHO gehen davon aus, dass COPD bis 2030 die dritthäufigste Todesursache weltweit sein wird [6].

1.1.3 Ätiologie

Die Erkenntnis über Risikofaktoren und die Entstehung der COPD ist aktuell noch unvollständig. Der Tabakkonsum ist zwar der am besten erforschte und bewiesene Risikofaktor, aber bei weitem nicht der einzige. Einige Studien beweisen das Auftreten der COPD auch unter Nicht-Rauchern [6, 12, 13]. Es wird davon ausgegangen, dass die COPD aufgrund einer Interaktion von genetischen Faktoren und verschiedenen Umweltfaktoren entsteht [2]. Hierzu zählen berufliche Exposition [14] und Luftverschmutzung [15-17].

1.1.4 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der COPD setzt sich aus zwei Komponenten zusammen: der chronisch-obstruktiven Bronchitis und dem Emphysem.

Eine vorrangige Rolle in der Pathogenese spielt die durch inhalative Noxen ausgelöste chronische Entzündungsreaktion im Bereich der kleinen Atemwege. Die angeborene sowie erworbene Immunreaktion wird aktiviert und verstärkt [18-20].

Neben einem angeborenen Mangel an Proteaseinhibitoren (Alpha-1-Antitrypsin-Mangel) kann auch die chronische Entzündung zu einer Störung des physiologischen Gleichgewichts zwischen Proteasen und Proteaseinhibitoren führen [21]. Proteasen sind Enzyme, die in der Lage sind, Strukturen des Lungengewebes anzudauen und aufzulösen. Ein Überschuss an Proteasen führt zur Destruktion des Lungenparenchyms. Die Wände der Aveolen und Alveolargänge werden zerstört, sodass ein Emphysem entsteht (Abbildung 1-1) [22].

Durch die destruierenden Prozesse werden gleichzeitig Reparaturmechanismen in der Lunge initiiert. Der ständige Wechsel von Gewebeschädigung und Erneuerung haben einen Umbau bzw. Remodeling des Lungenparenchyms zur Folge [19]. Fibroblasten werden aktiviert und verursachen eine Fibrosierung des Lungenparenchyms, wodurch sich die Wände der Atemwege verdicken und sich somit die Lumina verringern [23].

Hinzu kommen zellmorphologische Veränderungen wie eine glanduläre Hypertrophie mit einer Überproduktion von mukösem Schleim und einem Funktionsverlust der Zilien. Die charakteristische Verengung der Atemwege bei COPD kann somit durch die chronische Entzündung, die Fibrosierung und die Verlegung der Atemwege durch übermäßigen, zähen Schleim begründet werden. (Abbildung 1-3) [24].

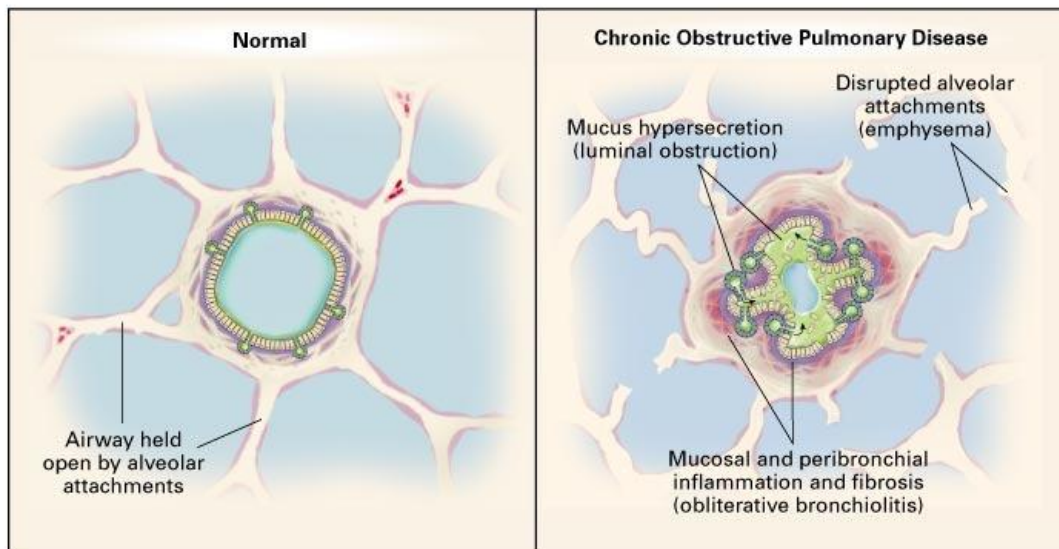


Abbildung 1-3: Mechanismen der Atemwegsobstruktion bei COPD [25].

Die Zerstörung des Lungengewebes verursacht instabile Bronchien, die beim Ausatmen kollabieren, sowie verminderte elastische Rückstellkräfte der Lunge. Die Folge ist eine irreversible Erweiterung und eine Überblähung [26, 27]. Die Luft wird in der Lungenperipherie „gefesselt“ („trapped air“). Die zunehmende Überblähung drückt das Zwerchfell nach unten, das seine Kuppelform verliert und bezüglich der Atemarbeit in eine ungünstige Ausgangsstellung kommt. Die Gasaustauschfläche ist reduziert, sodass es zu einer Diffusionsstörung mit herabgesetzter Sauerstoffaufnahme kommt. All diese pathophysiologischen Veränderungen bedingen gemeinsam die (Belastungs-)Atemnot und Leistungslimitierung des betroffenen Patienten [26].

1.1.5 Diagnostik und Stadieneinteilung

1.1.5.1 Diagnostik

Die Spirometrie ist bei der Diagnostik und der Schweregradeinteilung der COPD der „Goldstandard“. Sie ist die reproduzierbarste und somit objektivste Untersuchungsmethode der Lungenfunktionseinschränkung, die derzeit zur Verfügung steht [2].

Mittels Spirometrie können verschiedene Atemvolumina und die Luftflussgeschwindigkeiten zur Beurteilung der Lungenfunktion bestimmt werden. Bei der Messung werden neben der Ruheatmung auch die maximale Expiration und Inspiration, sowie die forcierte Atmung erfasst. Zu den Kenngrößen zur Charakterisierung und zur Beurteilung des natürlichen Verlaufs der COPD zählen die forcierte Vitalkapazität (FVC, das Lungenvolumen, das nach maximaler Einatmung mit maximaler Geschwindigkeit

ausgeatmet werden kann), die Einsekundenkapazität (FEV_1 , das maximale Volumen, das in der ersten Sekunde forciert ausgeatmet werden kann), und das Verhältnis dieser beiden Volumina, der sogenannte Tiffeneau-Quotient (FEV_1/FVC) [1].

Die Diagnose der COPD basiert auf dem lungenfunktionsanalytischen Nachweis einer nicht vollständig reversiblen Atemwegsobstruktion. Diese wird nach der aktuellen Leitlinie der GOLD-Initiative mit dem Quotient $FEV_1/FVC < 70\%$ definiert [2, 28].

1.1.5.2 Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung der stabilen COPD erfolgt nach dem Ergebnis der Lungenfunktionsprüfung und den dabei ermittelten Messwerten der FVC, FEV_1 und dem errechneten Tiffeneau-Quotient. Die Einschränkung der Lungenfunktion wird basierend auf der Lungenfunktion (FEV_1 -Wert) in 4 Stadien eingeteilt.

Tabelle 1-1: Stadieneinteilung der COPD nach GOLD basierend auf den Ergebnissen der Spirometrie [2].

Schweregrad	FEV_1/FVC	FEV_1 des Sollwertes	Symptome
I (leichtgradig)	$< 70\%$	$\geq 80\%$	Möglicherweise chronischer Husten, Auswurf
II (mittelgradig)	$< 70\%$	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$	Kurzatmigkeit, üblicherweise bei Belastung; möglicherweise chronischer Husten, Auswurf
III (schwer)	$< 70\%$	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$	Stärkere Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Husten, Auswurf, reduzierte Belastbarkeit, wiederholt Exazerbationen
IV (sehr schwer)	$< 70\%$	$FEV_1 < 30\%$ oder $FEV_1 < 50\%$ mit chronischer respiratorischer Insuffizienz	Chronisches Atemversagen, Cor pulmonale, lebensbedrohliche Exazerbationen sind möglich

FEV_1 : forciertes expiratorisches Volumen in der ersten Ausatemsekunde (Einsekundenkapazität), hier nach Anwendung eines bronchienerweiternden Medikaments (Bronchodilatator); FVC =forcierte Vitalkapazität; respiratorische Insuffizienz: arterieller O_2 -Partialdruck unter 60 mmHg mit oder ohne arteriellen CO_2 -Partialdruck über 45 mmHg bei Atmen von Raumluft auf Meeresniveau.

Zusätzlich fließen die Symptomatik, quantifiziert mittels Fragebögen (COPD Assessment Test (CAT)) oder Skalen (Modified British Medical Research Council

Dyspnoea Scale (mMRC)), und die Beurteilung des Exazerbationsrisikos, ermittelt anhand der Anzahl vorangegangener Exazerbationen, in die Beurteilung mit ein. Daraus ergeben sich vier Gruppen (A bis D), die die Basis für die spätere Therapieempfehlung sind (Abbildung 1-4).

IV III	C	D	≥ 2 Exazerbationen oder ≥ 1 Exazerbation mit Krankenhausaufnahme pro Jahr
II I	A	B	0 – 1 Exazerbation ohne Krankenhausaufnahme
	CAT < 10 mMRC 0-1	CAT ≥ 10 mMRC ≥ 2	

Abbildung 1-4: Einschätzung des COPD-Schweregrades anhand der individuellen Ausprägung der Symptome und dem Exazerbationsrisiko [2].

1.1.6 Standardbehandlung

Die Therapie der COPD ist durch eine schrittweise Steigerung der Therapiemaßnahmen in Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung und Symptomen gekennzeichnet. Sie umfasst regelhaft sowohl medikamentöse als auch nicht-medikamentöse Therapieverfahren (Abbildung 1-5).

Ziele sind die Linderung der Symptome, Verminderung der Krankheitsprogression sowie Reduzierung der Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen. Gleichzeitig soll eine Verbesserung des Gesundheitsstatus, der körperlichen Belastbarkeit und somit der Lebensqualität bewirkt werden.

Sie setzt sich aus folgenden Bausteinen zusammen [1]:

1.1.6.1 Prävention und Ausschaltung von Risikofaktoren

Wichtigste Maßnahme und unabdingbare Voraussetzung jeglicher Art von Therapie ist der Verzicht auf Tabakrauch. Zusätzlich sollte auf eine Prophylaxe von Schadstoffexpositionen geachtet werden.

Es werden vor allem bei älteren Patienten mit schwerer COPD oder kardiologischen Komorbiditäten eine Influenza- sowie eine Pneumokokken-Schutzimpfung empfohlen.

1.1.6.2 Medikamentöse Therapie

Bronchodilatoren (β_2 -Sympathomimetika, Anticholinergika, Methylxanthine) stellen die Basistherapie dar. Sie bewirken über eine Herabsetzung des Muskeltonus eine Erweiterung der Atemwege und somit eine Reduktion des Atemwegswiderstandes. Dadurch begünstigen sie die Ausatmung und können einer Hyperinflation entgegenwirken. Auch in der Lungenfunktionstestung kann eine vorübergehende Verbesserung registriert werden [29, 30].

Inhalative Glukokortikoide können die Häufigkeit von Exazerbationen reduzieren. Eine Langzeittherapie mit systemischen Glukokortikoiden wird wegen der potenziell schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen nicht empfohlen [31].

Bisher konnte für keinen der vorhandenen medikamentösen Therapieansätze nachgewiesen werden, dass die Progression der Beeinträchtigung der Lungenfunktion verhindert wird [1, 32-35].

1.1.6.3 Sauerstofflangzeittherapie

International ist eine Langzeittherapie mit Sauerstoff bei Patienten im Stadium IV indiziert [36]. Die Zufuhr an Sauerstoff kann die benötigte Ventilation verringern und somit die Atemmuskulatur entlasten. Es konnte gezeigt werden, dass sie zu einer Verbesserung der Prognose führt, wenn sie mindestens 16 Stunden pro Tag angewendet wird [37, 38].

1.1.6.4 Rehabilitation

Die pneumologische Rehabilitation kombiniert alle Therapieelemente miteinander. Neben der Pharmakotherapie werden zusätzlich körperliches Training, Patientenschulung und Hilfen zur Verhaltensänderung angeboten. Es soll eine Verbesserung der physischen und psychischen Kondition von Patienten mit COPD erreicht sowie eine langanhaltende Aufrechterhaltung eines gesundheitsfördernden Verhaltens unterstützt werden. Zu den gut etablierten Vorteilen zählen reduzierte Dyspnoe und Hospitalisierung, gesteigerte körperliche Belastbarkeit und verbesserte Lebensqualität [39].

Schweregrad	I: leicht	II: mittel	III: schwer	IV: sehr schwer
	Vermeidung von Risikofaktoren, Grippe- und Pneumokokken-Schutzimpfung. Zusätzlich bei Bedarf kurzwirksamer Bronchodilatator.			
		Zusätzlich Dauertherapie mit einem oder mehreren langwirksamen Bronchodilatoren, Rehabilitation.		
			Zusätzlich inhalative Glukokortikoide bei wiederkehrenden Exazerbationen.	
				Zusätzlich Langzeitsauerstofftherapie bei respiratorischer Insuffizienz. Prüfen, ob chirurgische Behandlung angezeigt ist.

Abbildung 1-5: Stufenplan zur Prophylaxe und Langzeittherapie der COPD.

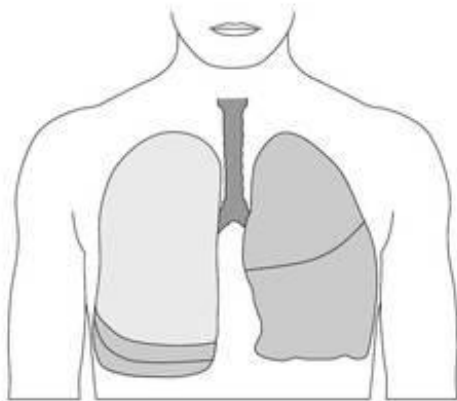
1.2 Hinführung zur Lungenvolumenreduktion

Mit den oben geschilderten Therapieoptionen können die Beschwerden der COPD nicht immer ausreichend gelindert und die Progression des Lungenemphysems nicht verhindert werden. Daher kamen der Wunsch nach einer weiteren Therapieoption und die Idee der Lungenvolumenreduktion auf. Besonders stark erkrankte und überblähte Lungenareale sollen entfernt werden, um eine effektivere Ventilation der weniger betroffenen Lungenareale zu erreichen und die Atemmechanik zu verbessern.

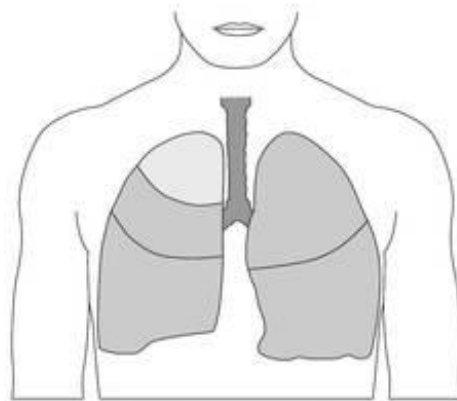
1.2.1 Prinzip der Volumenreduktion und ihr Effekt auf die Pathophysiologie des Emphysems

Die dynamische und statische Überblähung bei der COPD ist eine der wesentlichen pathophysiologischen Ursachen für die Dyspnoe und die eingeschränkte körperliche Belastbarkeit. Daher wurde neben pharmakologischen auch nach mechanischen Möglichkeiten gesucht, die Lungenüberblähung zu reduzieren und dadurch die Atemmechanik zu verbessern. Hierzu stehen mittlerweile mehrere Methoden zur Verfügung. Die älteste Methode ist die chirurgische Entfernung der am stärksten erkrankten Lungenanteile. Darauf basierend wurden die minimal-invasiven bronchoskopischen Verfahren entwickelt, die die Lungenvolumenreduktion durch verschiedene Wirkungsmechanismen erreichen. Alle Methoden haben das Ziel, eine Reduzierung der am schwersten geschädigten und somit meist funktionslosen Areale des Lungenparen-

chymys zu bewirken. Dadurch wird die Luft vermehrt in die verbliebenen, weniger erkrankten Abschnitte der Lunge geleitet, die gleichzeitig wieder mehr Platz im Brustkorb erhalten (Abbildung 1-6). Das schlaff gewordene Lungengewebe wird unter neue Spannung gesetzt und die elastischen Rückstellkräfte verbessert [40]. Die kleinen Bronchien bleiben bei der Ausatmung länger offen, sodass sich die Überblähung vermindern kann. Das Zwerchfell kann wieder höher treten und bei der Einatmung mehr Kraft entfalten. Die Belastungsatemnot wird gelindert und die Leistungsfähigkeit gesteigert.



Vor der Volumenreduktion. Das stärker betroffene behindert die Ausdehnung des weniger betroffenen Lungenareals.



Nach der Volumenreduktion. Das Volumen des stärker betroffenen Areals ist verringert, weshalb sich das weniger betroffene Areal wieder besser ausdehnen kann.

Abbildung 1-6: Schematische Darstellung des Prinzips der Lungenvolumenreduktion [41].

1.2.2 Chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS)

Die Idee der Lungenvolumenreduktion nahm ihren Ursprung im Jahre 1956, als die chirurgische Entfernung von emphysematösen Lungenanteilen als Therapieoption bei schwerem Emphysem vorgestellt wurde [42]. Die Chirurgische Lungenvolumenreduktion (engl. Lung Volume Reduction Surgery, LVRS) verlor jedoch aufgrund der geringen postoperativen Verbesserung der Lungenfunktion und der hohen perioperativen Mortalität schnell an Bedeutung. Erst 1995 wurde das Verfahren von Cooper und Mitarbeitern als Therapieoption für Patienten mit schwerem Emphysem wiederentdeckt [43].

Mit der prospektiven, randomisierten und kontrollierten NETT Studie („National Emphysema Treatment Trial“) konnte gezeigt werden, dass die LVRS signifikante Vorteile gegenüber der medikamentösen Therapie bei einer kleinen Untergruppe von Patienten mit Emphysem vorwiegend im Lungenoberlappen und bei einer niedrigen präoperativen körperlichen Belastbarkeit aufweist [44]. Es konnte eine signifikante

Verbesserung der Belastbarkeit und der Lebensqualität durch die LVRS bei diesen Patienten erreicht werden.

Neben diesen positiven Ergebnissen stellte sich jedoch ebenfalls eine erhöhte postoperative Sterblichkeit von 7,9 % nach 90 Tagen dar. Über die Hälfte der behandelten Patienten litten postoperativ an mindestens einer schwerwiegenden Komplikation. Die LVRS stellt somit einen invasiven Eingriff mit teilweise untragbaren Risiken und strengen Indikationen dar. Folglich kann die Mehrzahl der COPD-Patienten mit dieser Methode nicht behandelt werden.

1.2.3 Endoskopische Lungenvolumenreduktion (ELVR)

Aufgrund der Erfolge der LVRS auf der einen Seite und der Invasivität und den Risiken auf der anderen Seite wurden alternative Methoden entwickelt. Die minimal-invasive Endoskopische Lungenvolumenreduktion (engl. Endoscopic Lung Volume Reduction, ELVR) imitiert das Prinzip der LVRS mit geringerem peri- und postinterventionellen Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko und soll somit eine Therapieoption für ein größeres Patientenkollektiv darstellen.

1.2.3.1 Vorteile gegenüber der LVRS

Mit der ELVR als eine neue potentielle Therapieoption soll es ermöglicht werden, einen größeren Anteil von Patienten mit schwerer COPD therapieren zu können. Da es sich bei der ELVR um ein minimal-invasives Verfahren handelt, führen weniger Kriterien zum Ausschluss und ein größeres Patientenkollektiv soll behandelt werden. Da für die ELVR noch keine Studien mit Daten zur Langzeit-Effektivität und zur Beeinflussung der Mortalität vorliegen, wird sie aktuell als mögliche experimentelle Therapieoption berücksichtigt.

Die ELVR bietet eine Erweiterung des Therapiespektrums. Es stehen blockierende (Ventile), mechanische (Spiralen) und thermische (Vaporablation) Verfahren mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Wahl der Methode erfolgt unter Berücksichtigung von Lungenfunktion, Emphysem-Verteilung und Fissurenstatus (anhand HR-CT), körperlicher Belastungsfähigkeit, bestehenden signifikanten Komorbiditäten und der Präferenz des Patienten.

1.2.3.2 Techniken der ELVR

Die momentan zur Verfügung stehenden Techniken der ELVR unterscheiden sich hinsichtlich ihres Indikationsspektrums, ihres Wirkungsmechanismus, ihrer möglichen relevanten Komplikationen und ihres Etablierungsgrades. Die drei zurzeit verfügbaren Verfahren und ihre spezifischen Charakteristika sind in Tabelle 1-2 zusammengefasst und werden folgend erläutert.

Tabelle 1-2: Methoden der endoskopischen Lungenvolumenreduktion im Vergleich.

Technik	Ventile	LVR-Spiralen	Thermische Vaporablation
Blockierend/Nicht-blockierend	Blockierend	Nicht-blockierend	Nicht-blockierend
Reversibilität	voll reversibel	teilweise reversibel	irreversibel
primär uni-/bilaterale Behandlung	in der Regel primär unilateral	in der Regel sequentiell bilateral	in der Regel sequentiell bilateral
Indikation	heterogenes oder homogenes, ober- oder unterlappenbetontes Emphysem	heterogenes oder homogenes, ober- oder unterlappenbetontes Emphysem	heterogenes oberlappenbetontes Emphysem
Wirkungsmechanismus	Okklusion des emphysematös zerstörten Ziellappens mit Ausbildung einer Atelektase	Torquierung der Bronchien und Raffung des umgebenden Parenchyms	primär inflammatorische Reaktion mit Übergang in eine Fibrose mit narbiger Retraktion
verfahrensspezifische Kontraindikationen	Kollateralventilation	wenig Lung parenchym in Zielregion, bullöse Destruktion	Unterlappenbetonung
mögliche relevante Komplikationen	Pneumothorax, Exazerbation, poststenotische Pneumonie, Ventil-dislokation, Granulationsgewebsbildung/ Hämoptysen	Pneumothorax, Exazerbation, Hämoptysen, Thoraxschmerz, Pneumonie	Exazerbation, Pneumonie, Hämoptysen, inflammatorische Reaktion

Endobronchial-Ventile und Intrabronchial-Ventile

Die zwei zur Verfügung stehenden Ventiltechnologien zählen zu den blockierenden Verfahren. Die Endobronchial-Ventile (EBV; Zephyr Ventile; Pulmonx, California, USA) bestehen aus einem Nitinolgerüst (Nickel-Titanium) mit Kunststoffcover. Eine

Doppelmembran aus Silikon („Entenschnabel“) öffnet sich während der Expiration und schließt sich während der Inspiration. Die Intrabronchial-Ventile (IBV; Spiration/Olympus, Seattle, Washington, USA) sind geformt wie ein Regenschirm, bestehend aus einem Nitinolgerüst und einer Polyurethanmembran. Beide Verfahren werden mit einem Einführungskatheter über den Arbeitskanal eines flexiblen Bronchoskops in vordefinierte (Sub-) Segmentbronchien eingebracht (Abbildung 1-7).

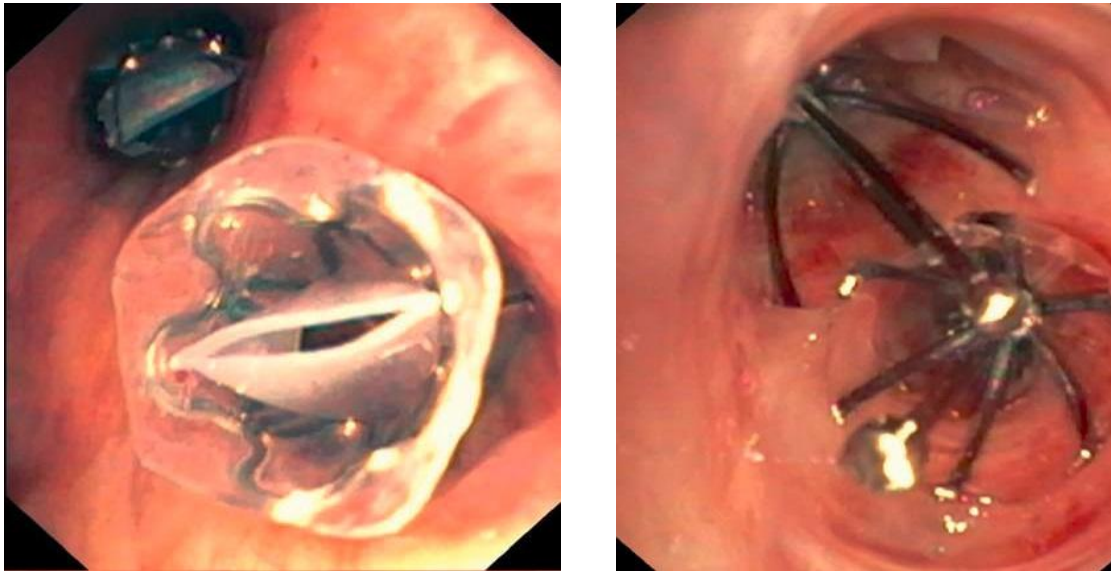


Abbildung 1-7a,b: a Endobronchiale Ventile (Zephyr EBV® PulmonX) im linken Oberlappen, b Intrabronchiale Ventile (IBV® Spiration/Olympus) im linken Oberlappen [45].

Der Ventilmechanismus erlaubt nur einen unidirektionalen Luftstrom bei Expiration, sodass gefesselte Luft und Sekret entweichen kann. Ein Einströmen von inspirierter Luft in die nachgeschalteten Lungenabschnitte wird verhindert. Somit wird eine Entlüftung des behandelten Lungenabschnitts erreicht. Die Ausbildung einer Atelektase im Ziellappen stellt den Maximaleffekt dar und führt zur gewünschten Volumenreduktion (Abbildung 1-8). Auch nach längerer Liegedauer können Ventile noch entfernt werden.

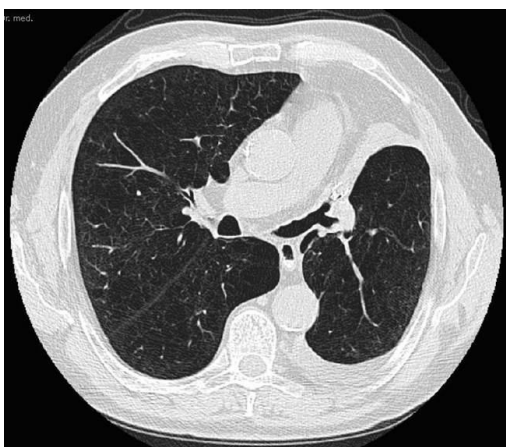


Abbildung 1-8: Atelektase des linken Oberlappens nach Ventilverschluss.

Die nordamerikanische randomisierte, prospektive, kontrollierte und multizentrische VENT-Studie (Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial) überprüfte die Sicherheit und Effektivität der unilateralen Behandlung mit EBV zur Verbesserung der Lungenfunktion und Belastbarkeit bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem. Insgesamt wurden 321 Patienten mit EBV (EBV-Gruppe n = 220) oder der Standardtherapie (Kontrollgruppe n = 101) behandelt. Es zeigten sich nur geringfügige Verbesserungen in der Lungenfunktion nach Ventilimplantation. Auch Parameter, welche die Lebensqualität und Belastbarkeit widerspiegeln, wiesen kaum klinisch relevante Verbesserungen vor.

Bei der nachträglichen Analyse von Subgruppen stellte sich heraus, dass Patienten mit einem heterogenen Emphysem, signifikant von einer unilateralen Behandlung profitierten. Hier korrelierte die Volumenabnahme des behandelten Lungenlappens mit der Lungenfunktion (Zunahme der FEV₁), der Belastbarkeit (Zunahme der 6MWD) und der Lebensqualität. Zusätzlich konnte eine Patientengruppe definiert werden, die nicht nur statistisch signifikant, sondern auch klinisch von der Ventiltherapie profitierte: Bei Nachweis einer kompletten Interlobärfissur in der präinterventionellen Dünnschicht-Computertomographie (HR-CT, „high resolution computed tomography“) wiesen 42,6 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung der FEV₁ um > 15 % auf und 20,6 % der Patienten wiesen eine Verlängerung der Gehstrecke im 6MWD um > 15 % auf. Erstmals wurde damit die Kollateralventilation erkannt und beschrieben [46]. Die Studie in Europa, welche im Design zur nordamerikanischen VENT Studie identisch ist, zeigte ähnliche Ergebnisse [47].

Es folgte eine randomisierte, kontrollierte Studie, um die Effektivität der EBV bei Patienten mit vollständigen Interlobärfissuren zu untersuchen. Es zeigte sich eine signifikante Verbesserung der FEV₁, der FVC und der Gehstrecke in der 6MWD. Die Ergebnisse tendierten dazu, bei Patienten mit heterogenem Emphysem besser auszufallen als bei Patienten mit homogenem Emphysem [48]. Zwei weitere Studien wiesen ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit heterogenem Emphysem und vollständigen Interlobärfissuren, dokumentiert im CT [49] oder mit Chartis® [50], auf.

Erste Daten deuten auf einen positiven Therapieeffekt im Langzeitverlauf hin, wobei sich der Nutzen für die Patienten vorrangig in einer gesteigerten Lebensqualität (mMRC) und Leistungsfähigkeit (6MWT), weniger in den lungenfunktionellen Parametern zeigte [51].

Bei der Auswahl des Ziellappens sollten zwei Kriterien beachtet werden, um ein gutes Therapieansprechen zu erreichen. Es sollte sich um den Lungenlappen mit der stärksten emphysematösen Destruktion in der hochauflösenden Computertomografie (HR-CT) handeln. Zusätzlich sollte eine geringe Restfunktion des Lungenabschnittes, dargestellt als niedrige Perfusion im Szintigramm, nachgewiesen werden [52].

Die multizentrische, randomisierte, kontrollierte IMPACT-Studie untersuchte die Anwendbarkeit und Effektivität der EBV bei Patienten mit homogenem Emphysem und vollständigen Fissuren. Auch hier zeigte sich eine signifikante Verbesserung der FEV₁ nach Implantation der Ventile. Die Patienten profitierten klinisch bedeutsam in ihrer Lungenfunktion, Belastungsfähigkeit und Lebensqualität [53].

Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen

Die Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen (engl. Lung Volume Reduction Coils, LVRC; RePneu-Device®, PneumRx, Inc.; Mountain View, Kalifornien, USA) sind ein nicht-blockierendes Verfahren und bestehen aus einem spiralartig geformten Nitinol-draht (Abbildung 1-9). Die Implantation erfolgt mittels eines speziellen Kathetersystems über den Arbeitskanal des flexiblen Bronchoskops. Dabei werden die Spiralen im gestreckten Zustand in einen Segmentbronchus eingeführt, sodass sie beim Zurückziehen des Katheters freigesetzt werden und ihre ursprüngliche Gestalt annehmen (Abbildung 1-10). Sie führen zu einer Torquierung der Bronchien und einer mechanischen Raffung des Lungengewebes. Um eine ausreichende Lungenvolumenreduktion zu erzielen, werden meist über zehn LVRC in einen emphysematösen Lungensappen eingebracht. Neben der Komprimierung könnte auch eine mögliche Optimierung der elastischen Rückstellkräfte zur Wirksamkeit beitragen. Gleichwohl ist der Wirkungsmechanismus der Spiralen noch nicht vollständig verstanden und es bedarf weiterer Studien, um mehr über Lungenelastizität (Compliance), elastische Rückstellkräfte und Funktion des Diaphragmas vor und nach Implantation von LVRCs zu erfahren.

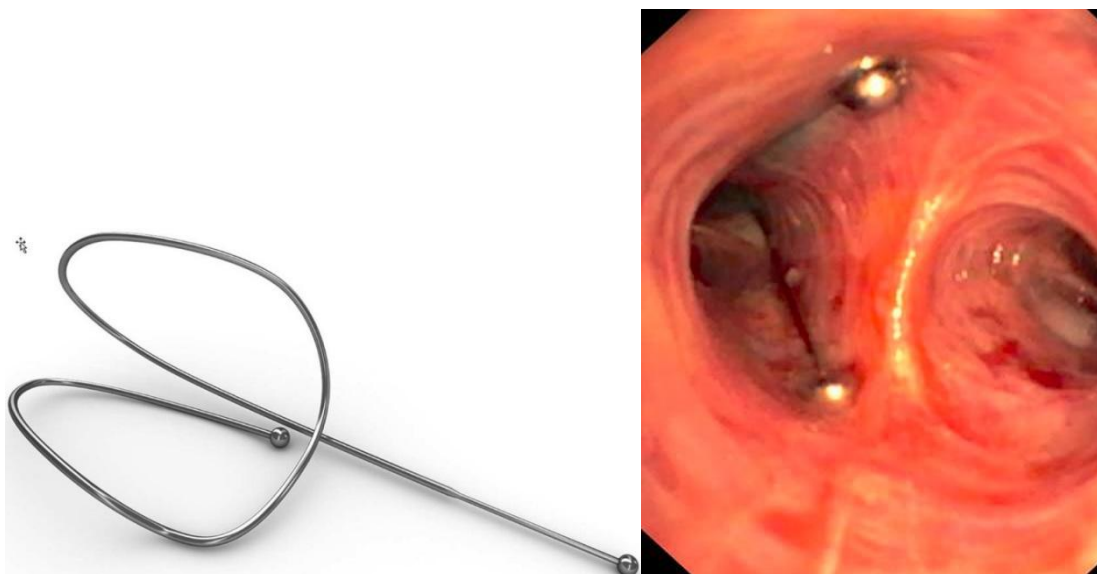


Abbildung 1-9: Lungenvolumen-Reduktions-Spirale (LVRC; RePneu-Device®) im spannungsfreien Zustand [54].

Abbildung 1-10: Freigesetzte Spirale im linken Oberlappen [45].

Um eine ausreichende mechanische Wirkung der Spiralen und eine erfolgreiche Behandlung zu ermöglichen, müssen ein noch ausreichendes Lungenparenchym und eine nur geringe bullöse Destruktion vorhanden sein. Da die Spiralen nicht über einen Verschluss der Atemwege wirken, sind sie unabhängig von der Kollateralventilation. Sie stellen somit eine Alternative für Patienten mit unvollständigen Interlobärfissuren dar.

Aussagen über Durchführbarkeit und Sicherheit des Verfahrens sowie die Effektivität stützen sich bereits auf mehrere Studien. Die randomisierte, kontrollierte RESET-Studie verglich die Implantation von LVRC mit der konservativen medikamentösen Therapie zur Behandlung des heterogenem Emphysems [55]. 23 Patienten mit einem schweren Emphysem wurden unilateral ($n = 2$) oder bilateral ($n = 21$) mit Spiralen behandelt und mit 23 Patienten des Kontrollarms verglichen. Es konnten signifikante Unterschiede in der Lungenfunktion (FEV_1 , RV), dem 6-Minuten-Gehtest (6MWD) und im St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) zugunsten der Behandlung mit LVRC gezeigt werden.

Eine europäische multizentrische, unkontrollierte Studie ($n = 60$) gibt signifikante klinische Verbesserungen bei Patienten mit schwerem Emphysem bis zu einem Jahr nach Therapie an. Eine Subgruppe von Patienten mit homogener Emphysemverteilung zeigte ebenfalls Therapieerfolge [54]. Eine kleine niederländische Studie ($n = 10$) sieht die Behandlung des homogenem Emphysem mit LVRC ebenfalls als eine erfolgsversprechende, sichere und durchführbare Therapiemöglichkeit an [56]. Eine Metaanalyse der verfügbaren Studien verzeichnete insgesamt ein klinisch signifikantes Therapieansprechen bei 50% der Patienten in Hinblick auf Lungenfunktionsparameter (Residualvolumen) und bei 60% in Hinblick auf Lebensqualität (SGRQ) und Belastbarkeit (6MWD) bis zu einem Jahr nach Implantation [57].

Eine weitere randomisierte, kontrollierte Studie (REVOLENS) untersuchte die Effektivität, Sicherheit und Kosten von LVRS bei 100 Patienten mit schwerem Emphysem. Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikant höhere Belastungsfähigkeit anhand der 6MWD der Patienten, die mit Spiralen versorgt wurden, im Vergleich zu Patienten, die konservativ behandelt wurden. Zudem wurden signifikante Unterschiede der FEV_1 und im SGRQ beobachtet [58]. Eine weitere Studie untersuchte 315 Patienten mit schwerem homogenem und/oder heterogenem Emphysem. Die meisten der eingeschlossenen Patienten waren nach der aktuellen GOLD-Klassifikation Schweregrad IV. Es zeigte sich zwar eine signifikante Steigerung der 6MWD, der FEV_1 und im SGRQ, die aber klinisch kaum relevant schienen [59].

Hartman et al. [60] untersuchten erstmals den Langzeitverlauf nach der Behandlung mit LVRC. Obwohl der klinische Nutzen sukzessive mit der Zeit abnahm, konnten ungefähr 50% der Patienten eine Verbesserung im 6MWD, SGRQ und mMRC nach 3 Jahren beibehalten.

Thermische Vaporablation

Ein weiteres Verfahren, welches aktuell nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden kann, ist die thermische Vaporablation (engl. Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation, BTVA; Uptake Medical, Seattle, Washington, USA). Hierbei wird 75°C heißer Wasserdampf bronchoskopisch über einen Einmalkatheter in die zu behandelnden Segmente appliziert. Die Dampfdosis richtet sich dabei nach der Masse des Lungengewebes, welches ablatiert werden soll. Ein spezieller Ballonkatheter dient der Okklusion des zuführenden Bronchus und somit einer gezielten, sicheren Behandlung. Die thermische Einwirkung auf das Gewebe induziert eine inflammatorische Reaktion. Diese führt nach acht bis zwölf Wochen zu einer Fibrose sowie narbigen Retraktion im behandelten Areal und folglich zur erwünschten Lungenvolumenreduktion. Die Schwere der lokalen Entzündungsreaktion korreliert mit dem Ansprechen auf die Therapie [61]. Dieser zugrunde liegende Wirkungsmechanismus erfordert eine begleitende Therapie mit Antibiotika und systemischen Steroiden sowie ein engmaschiges Follow-up in den ersten Wochen. Aktuell kann es nur bei Patienten mit einem oberlappenbetontem Lungenemphysem empfohlen werden. Es handelt sich um ein irreversibles Verfahren, welches von der Kollateralventilation unabhängig ist [62].

In einer prospektiven, unkontrollierten Interventionsstudie wurde bei 44 Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem eine unilaterale bronchoskopische Thermoablation durchgeführt. Das lobäre Lungenvolumen nahm um 48 % ab und die Lungenfunktionsparameter sowie die Lebensqualität verbesserten sich signifikant [63]. Die Ablation ganzer Lungenlappen führte jedoch bei einzelnen Patienten zu einer Behandlung von sehr großen Lungenvolumina. Die retrospektive Analyse zeigte, dass das Risiko schwerer unerwünschter Ereignisse, insbesondere einer überschießenden inflammatorischen Reaktion stark anstieg, wenn Lungenvolumina von >1700 ml ablatiert wurden.

Eine aktuelle randomisierte, kontrollierte Studie (STEP UP-Studie [64]) überprüft daher ein stufenweises und segmentales Konzept. Dieses sieht vor, dass zunächst unilateral das am stärksten destruierte Segment und nach einem zeitlichen Abstand von drei Monaten im gegenseitigen Oberlappen zwei weitere Segmente behandelt werden. Ziel ist es die Sicherheit zu erhöhen und gleichzeitig die Effektivität beizubehalten, indem pro Prozedur deutlich geringere Volumina aber insgesamt ein ähnlich hohes Lungenvolumen ablatiert werden. Insgesamt wurden 70 Patienten mit einem oberlappenbetonten Emphysem, mit einem FEV₁-Wert von 20 bis 45 Prozent und einer 6-Minuten-Gehstrecke ≥ 140 eingeschlossen, davon 46 in der Behandlungs- und 24 in der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse nach sechs Monaten zeigten eine signifikante Verbesserung der FEV₁ und im SGRQ. Exazerbationen waren das am häufigsten auftretende schwerwiegende unerwünschte Ereignis mit 24% in der Behandlungs- und 4% in der Kontrollgruppe [65]. Nach zwölf Monaten nahm bei den Patienten mit Vaporablation die FEV₁ leicht ab, der SGRQ leicht zu. Beide Parameter zeigten weiterhin einen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. In einer Zeit von 90-360 Tagen nach Be-

handlung traten unerwünschte Ereignisse in beiden Gruppen mit 16% und 17% nahezu gleich häufig auf [66].

1.2.3.3 Risiken und Komplikationen

Da es sich bei der ELVR trotz allem um ein invasives Verfahren handelt, treten auch hier Risiken und Komplikationen auf. Die bisherigen Studien [46, 49, 55, 63] zeigen, dass es am häufigsten zur COPD-Exazerbation, Infektion der unteren Atemwege, zu Hämoptysen oder zum Pneumothorax kommen kann.

In der VENT-Studie zu EBV [46] konnten innerhalb der ersten 90 Tage signifikant mehr COPD-Exazerbationen mit Krankenhausaufenthalt in der Interventionsgruppe (7,9 %) als in der Kontrollgruppe (1,1 %) sowie erhöhte Raten für Hämoptysen (6,1 vs. 0%) und Pneumothorax (4,2 vs. 0%) beobachtet werden. Die Rate für Pneumonie betrug 4,2% nach einem Jahr für die EBV-Gruppe. Innerhalb von 12 Monaten mussten bei 31 Patienten die Ventile wieder entfernt werden. Es gab innerhalb von sechs Monaten sechs Todesfälle (2.8%) in der EBV-Gruppe und keine in der Kontrollgruppe.

Die BeLieVeR-HiFi Studie [49] berichtet eine Mortalität von 8% im Zusammenhang mit der Ventilimplantation. Zwei der 25 mit EBV behandelten Patienten sind verstorben (Lungenversagen, COPD mit Cor pulmonale).

In der RESET-Studie [55] zeigten sich unerwünschte Ereignisse und Komplikationen vor allem in den ersten 30 Tagen nach Spiralimplantation. Von 23 behandelten Patienten litten insgesamt 6 an unerwünschten Folgen, jeweils zwei an einer Exazerbation, einer Infektion der unteren Atemwege oder einem Pneumothorax. In der Kontrollgruppe zeigte sich hingegen eine Exazerbation. Es ereigneten sich keine Todesfälle oder unerwartete Ereignisse während der gesamten Studienlaufzeit.

Am komplikationsreichsten erscheint die Vaporablation [63]. Im 6-Monats-Follow-up ereigneten sich insgesamt 29 schwerwiegende Komplikationen bei 19 Patienten. Davon waren 25 respiratorischen Ursprungs (Exazerbation, Pneumonie, Infektion der unteren Atemwege, Hämoptysen, end-stage COPD, inflammatorische Reaktion, und Pseudomonas im Sputum). Es fanden keine unerwünschten Ereignisse während des Eingriffs statt. Die inflammatorische Reaktion in dem abladierten Areal war mit unterschiedlichsten klinischen Symptomen assoziiert. Sie reichten von keinerlei Symptomen bis zu Kombinationen aus Müdigkeit, Fieber, Husten, Sputum, Dyspnoe und Hämoptysen. Die Reaktion schien ihren Höhepunkt innerhalb der zweiten bis vierten Woche zu erreichen und allmählich bis zur achten bis zwölften Woche auszuklingen. Es ereigneten sich keine Todesfälle mit direktem Zusammenhang zur Vaporablation innerhalb eines Jahres.

Folgende Auflistung gibt einen Überblick über alle möglichen Komplikationen:

- **Pulmonales oder thorakales Ereignis:**

- COPD-Exazerbation (mit oder ohne Hospitalisation)
- Pulmonale Infektion
- Lungenversagen
- Pneumonie (Nicht distal oder distal des Implantats)
- Neue oder sich verschlechternde Hyperkapnie
- Hypoxämie
- Hämoptysen (Massiv oder geringfügig)
- Pneumothorax (>7 Tage andauernd, zunehmend, stabil)
- Empyem
- nicht-kardialer, vorübergehender Brustschmerz
- Husten
- **Implantat-assoziierte Ereignisse:**
 - Abhusten, Aspiration oder Migration
 - Bildung von Granulationsgewebe
 - Bronchiales Trauma
- **Vaporablation-assoziierte Ereignisse:**
 - Müdigkeit
 - Fieber
 - Husten
 - Sputum
 - Dyspnoe
 - Hämoptysen
 - Überschießende inflammatorische Reaktion
- Follow-up/Kontroll-Bronchoskopien
- Todesfall

1.2.3.4 Kollateralventilation als Selektionskriterium

Ein Therapieansatz der ELVR basiert auf der vollständigen bronchialen Okklusion durch Ventile und der kompletten Unterbrechung der Belüftung des nachfolgenden Lungenareals. Ziel ist ein Gleichgewicht von Gasen im Alveolarraum und dem gemischt venösen Blut, sodass kein weiterer Gasaustausch erfolgt. Die Alveolargase werden resorbiert, der behandelte Lungenabschnitt kollabiert bzw. eine Atelektase entsteht. Die gewünschte Lungenvolumenreduktion tritt ein [67].

Schon nach den ersten Ventilimplantationen wurde beobachtet, dass dieser gewünschte Effekt der Volumenreduktion bei emphysematös veränderten Lungen nicht konstant erreicht werden kann. Die fehlende Ausbildung einer Atelektase trotz korrekter Implantation der Ventile und vollständigem bronchialem Verschluss kann durch das Phänomen der kollateralen Ventilation erklärt werden [68].

Unter Kollateralventilation versteht man die Belüftung alveolärer Strukturen durch einen Bypass der normalen bronchialen Atemwege. Neben den interalveolären Poren

[69], den bronchoalveolären Verbindungen [70] und den akzessorischen Verbindungen zwischen Bronchiolen [71] sind interlobäre Verbindungen als mögliche Kurzschlussverbindungen bekannt (Abbildung 1-11) [72]. Der destruierende Prozess des Emphysems kann zusätzlich zu einer Auflösung der Grenzen zwischen den Lungenlappen führen.

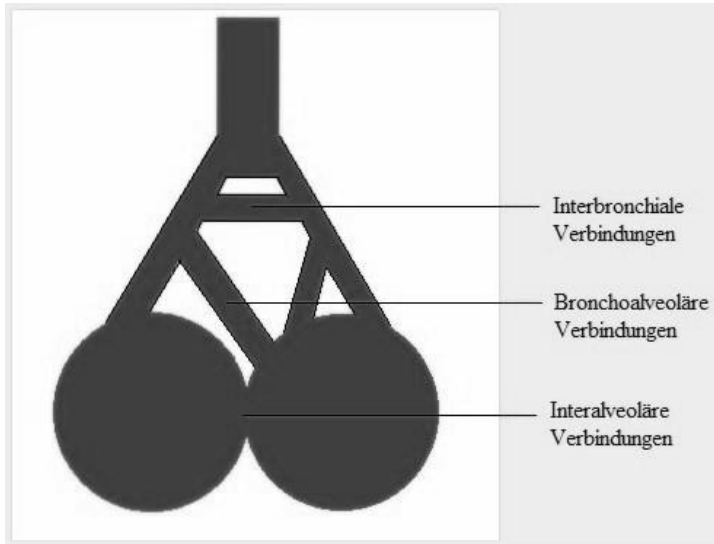


Abbildung 1-11: Schematische Darstellung der bisher in vitro nachgewiesenen alveolären und interbronchialen Verbindungen mit kollateraler Ventilation.

Liegt eine kollaterale Ventilation in größerem Ausmaß vor, führt die retrograde Belüftung des verlegten Lungenareals dazu, dass sich keine Atelektase ausbilden kann. Der angestrebte Effekt der Verminderung der Lungenüberblähung und die damit verbundene Verbesserung der Lungenfunktion werden nicht erreicht.

In der VENT-Studie konnte gezeigt werden, dass komplette Fissuren (anhand von HR-CT-Scans ermittelt) als indirekter Hinweis auf eine geringe Kollateralventilation mit dem Ausmaß der Volumenreduktion des behandelten Lungenlappens und somit auch mit der Verbesserung der Lungenfunktion assoziiert sind. Jedoch hatten nur 37,1% (123 von insgesamt 331) der im Rahmen der beiden VENT Studien behandelten Patienten komplette Fissuren [46, 47].

Das Vorhandensein einer Kollateralventilation kann inzwischen mit zwei Methoden vorhergesagt werden. Zunächst kann die Integrität der interlobären Fissuren im HR-CT mit multiplanarer Rekonstruktion beurteilt werden. Unvollständige Interlobien sprechen dabei für das Vorhandensein einer relevanten Kollateralventilation. Überdies steht mit dem sogenannten Chartis Pulmonary Assessment System® [73] (PulmonX, Inc., Palo Alto, Kalifornien, USA) ein endoskopisches Verfahren zur Verfügung, mit dem die kollaterale Ventilation quantitativ gemessen werden kann. Der Lappenbronchus des Ziellappens wird mit einem Ballonkatheter verschlossen, sodass zunächst nur über das Katheterlumen eine weitere Ventilation möglich ist. Erst durch die Aktivie-

nung eines Ventils in der Messkonsole des Systems ist nur noch eine Expiration möglich und die Menge der aus dem Ziellappen entweichenden Luft kann gemessen werden. Dieser Expirationsfluss lässt bei fehlender Kollateralventilation innerhalb weniger Minuten rasch nach (Abbildung 1-12a). Liegt hingegen eine relevante Kollateralventilation vor, sodass sich der Lappen in der Inspiration durch einen Bypass wieder mit Luft füllen kann, bleibt der Expirationsfluss unverändert (Abbildung 1-12b). Diese Messmethode wurde in einer multizentrischen unkontrollierten Interventionsstudie untersucht. Mit einer Genauigkeit von 75% konnte durch die bronchoskopische Messung der Kollateralventilation das Ansprechen auf die Ventilimplantation vorhergesagt werden [73]. Ziel dieser vorrausgehenden Beurteilung ist es, die Selektion von Patienten für eine Ventilimplantation maßgeblich zu verbessern.

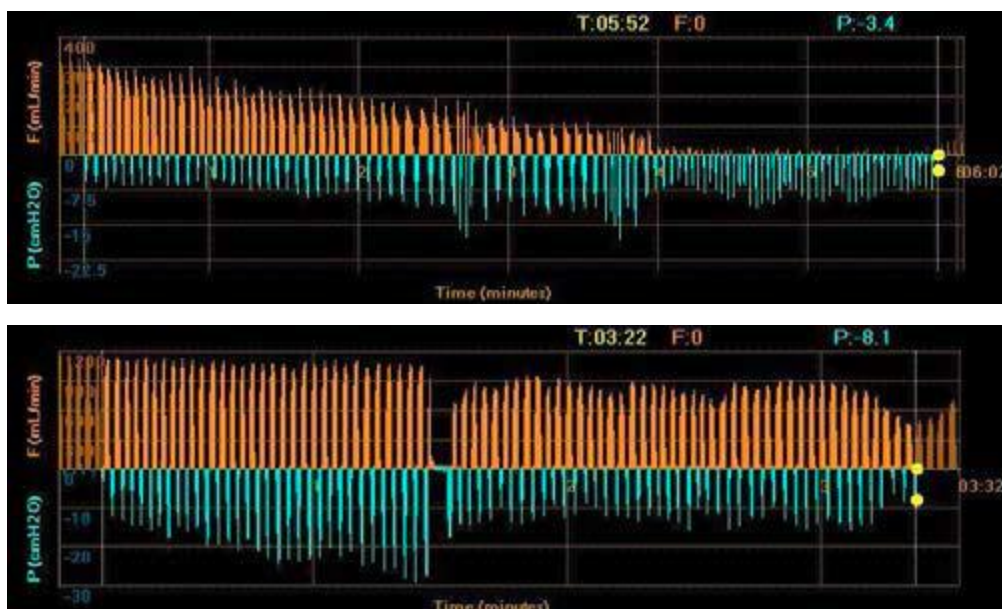


Abbildung 1-12 a, b: Beispiele von Chartis®-Messungen: Das orange Signal zeigt den Expirationsfluss. Das blaue Signal zeigt den negativen Druck in der Inspiration [74].
a Abnehmender Expirationsfluss: keine Kollateralventilation .
b Keine Abnahme des Expirationsflusses: Kollateralventilation mit anhaltender Belüftung.

1.3 Zielsetzung

1.3.1 Hintergrund

Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation WHO wird die COPD bis 2030 weltweit die dritthäufigste Todesursache darstellen. In Deutschland sind etwa 6 Millionen Menschen von der Lungenkrankheit betroffen.

Die COPD ist eine schwere, chronische Lungenerkrankung. Da sie unaufhaltsam voranschreitet, kann sie die Lebensqualität der Betroffenen mitunter stark beeinträchtigen. Die Diagnose erfolgt meist erst spät und in einem fortgeschrittenen Stadium, da die Patienten die Initialsymptome nicht ernst nehmen und ihre körperliche Betätigung an die verstärkte Atemnot anpassen.

Die bisherigen Therapieansätze umfassen konservative Behandlungsmethoden in Form von antiinflammatorischen und bronchodilatatorischen Medikamenten, Sauerstoff-Langzeittherapie sowie pneumologischer Rehabilitation. Sie können zur Symptomlinderung und Vorbeugung akuter Exazerbationen führen – dies meist aber nur unbefriedigend.

Die Idee der chirurgischen Lungenvolumenreduktion zeigte erste neue Behandlungsansätze auf. Durch Entfernung von überblähten, nicht funktionsfähigen Lungenarealen sollte die gesamte Atemleistung der Lunge verbessert werden. Auf dieser Idee und den bisherigen Erfahrungen der chirurgischen Volumenreduktion aufbauend wurden in den letzten Jahren minimalinvasive, endoskopische Therapien entwickelt. Hierzu zählen die endobronchialen Ventile und Spiralen sowie die thermische Vaporablation.

Aktuell werden diese drei Verfahren der ELVR weltweit erprobt und in ihrer Wirksamkeit geprüft. Ihre Evidenz stützt sich momentan auf Phase-2-Studien und wenige randomisierte kontrollierte Studien, deren Ein- und Ausschlusskriterien ein therapeutisches Fenster sowie Kontraindikationen definieren. Über die Anwendbarkeit der Methoden in der klinischen Routine ist wenig bekannt.

1.3.2 Überlegungen zur Bedeutung von „real life“ Daten im Vergleich zu randomisierten kontrollierten Studien

Die randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomised Controlled Trial, RCT) gilt als die Studienform mit der höchsten Evidenz. Sie ist heute der Goldstandard, um die Wirksamkeit sowie Sicherheit medizinischer Behandlungen zu untersuchen und patientenorientierte Entscheidungen zu treffen. Das Studiendesign einer RCT besteht im Wesentlichen aus einer Interventions- und einer Kontrollgruppe, zu denen Patienten per Zufall zugeordnet werden (Randomisierung). Nach Intervention bzw. Kontrollintervention wird das Auftreten vordefinierter Interventionsziele (Endpunkte) gemessen. Mit diesem aufwändigen Studiendesign soll erreicht werden, dass alle störenden und verzerrenden Einflüsse auf die Studienendpunkte in den zu vergleichenden Patientengruppen identische Verteilungen aufweisen, sodass ein gemessener Unterschied zwischen den Gruppen nur durch die Intervention erklärbar wird [75, 76].

Betrachtet man jedoch die RCT's in Hinblick auf die Realität der alltäglichen medizinischen Versorgung, fallen einige Charakteristika auf, die zu relevanten Abweichungen führen können. Vor allem die hohe Selektion des Patientenkollektivs verhindert

eine repräsentative Wiedergabe der Versorgungsrealität. Aus wissenschaftlicher Perspektive wird ein möglichst homogenes Patientenkollektiv angestrebt. Oftmals werden vor allem Patienten mit einem erhöhten Risiko von Nebenwirkungen oder mit ausgeprägten Komorbiditäten ausgeschlossen. Diese Selektionskriterien sind besonders problematisch, da man somit über die Therapie-Effekte bei Patienten, die nicht die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen, keine Aussage treffen kann. Der nicht repräsentative Charakter der RCT's kann mit einer Studie von Travers und Kollegen veranschaulicht werden. Sie konnten mit der Durchführung von Fragebögen und Lungenfunktionstests zeigen, dass von 117 COPD-Patienten gerade mal ein Median von 5% für eine große RCT geeignet wäre [77]. Zusätzlich kann die Teilnahme an einer Studie von Patienten abgelehnt oder Ihnen gar nicht erst angeboten werden. Die teilnehmenden Studienzentren beziehungsweise -ärzte werden ebenfalls selektioniert. RCT's werden häufig an akademischen oder wissenschaftlich aktiven medizinischen Zentren durchgeführt, sehr viel seltener dagegen in kleineren Kliniken oder ambulanten Versorgungseinrichtungen. Als weitere Kritikpunkte können genannt werden, dass Studienintervention und -verlauf sowie Endpunkterhebung mit Qualitätsmanagement, Monitoring und gegebenenfalls Auditing überprüft werden. Außerdem werden vor allem Kriterien wie Mortalität und Morbidität und weniger die aus Sicht des Patienten möglicherweise relevanten (zum Beispiel Nebenwirkungen, Lebensqualität) beurteilt. Auch die Beschreibung einer langfristigen Versorgung chronisch kranker Patienten ist bei einer begrenzten Studiendauer schwierig. Nicht zuletzt kann das klar definierte Therapiekonzept der RCT vom Vorgehen in der allgemeinen medizinischen Versorgung abweichen, sodass eine direkte Übertragung auch dadurch nicht möglich wäre [78]. Aufgrund dieser Einschränkungen der RCT's wird aktuell die verstärkte Nutzung von an der Versorgungsrealität orientierten Studiendesigns gefordert [79].

Die Methoden der endoskopischen Volumenreduktion befinden sich in einem frühen Entwicklungsstadium. Die Evidenzlage stützt sich vielfach auf unkontrollierte Phase-2-Studien und wenige RCT's. In dieser Situation gelten die oben genannten Einschränkungen in besonderer Weise: Ein- und Ausschlusskriterien bei frühen Studien sind in der Regel besonders vorsichtig und konservativ. Daten über die Anwendbarkeit der neuen endoskopischen Methoden außerhalb von Studien im großen Kollektiv der Patienten mit fortgeschrittenem Lungenemphysem gibt es bisher nicht.

1.3.3 Ziele

In den Asklepios Fachkliniken in Gauting werden seit 2004 endobronchiale Ventile, seit 2009 Spiralen und seit 2013 die Vaporablation angewandt.

Unser Ziel ist es, die Realität der alltäglichen medizinischen Versorgung von fortgeschrittenen COPD-Patienten mit endoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren aufzuzeigen. Die von uns erfassten „real life“ Daten sollen Aufschluss darüber geben, welcher Anteil von Emphysem-Patienten, die an ein spezialisiertes Behandlungszentrum überwiesen werden, tatsächlich einer endoskopischen Behandlung zugeführt wer-

den kann und ein qualitatives und quantitatives Bild darüber liefern, welche Gründe eine endoskopische Behandlung verhindern können.

Zusätzlich wird das klinische Ansprechen der in Gauting behandelten Patienten eruiert, die Effektivität der Methoden anhand von klinischen und funktionellen Daten überprüft und mit der existierenden Literatur verglichen. Anhand dieser Daten soll der Stellenwert und die Realisierbarkeit der drei Therapieverfahren für den künftigen klinischen Einsatz in den Asklepios Fachkliniken in Gauting evaluiert werden.

2 Methodik

2.1 Patientenkollektiv

Die Arbeit basiert auf einer retrospektiven Auswertung von Patientendaten der Asklepios-Fachkliniken München Gauting, Partner im Comprehensive Pneumology Center Munich und Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München. Der Zeitraum der Analyse erstreckt sich vom 01.01.2014 bis zum 01.06.2015. Die Patienten, die in diesem Zeitraum mit der Diagnose COPD/Emphysem und der Frage nach einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion in unser spezialisiertes Behandlungszentrum eingewiesen wurden, wurden retrospektiv erfasst. Die Patienten erhielten nur Untersuchungen mit direktem diagnostischem oder therapeutischem Nutzen, studiengetriggerte Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die retrospektive Patientenanalyse wurde von der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München genehmigt (UE-Nr. 329-15). Für alle Patienten liegt eine schriftliche und aufgeklärte Einwilligung für CT-Untersuchungen sowie Bronchoskopien mit Chartis®-Messung und gegebenenfalls durchgeführte Interventionen mit Ventilen, Spiralen oder Vaporablation vor.

Die Patienten litten unter einem schweren Emphysem, nachgewiesen durch HR-CT Scans, schwerer Atemwegsobstruktion ($FEV_1/FVC < 70\%$ und $FEV_1 < 50\%$ Soll), Hyperinflation ($RV > 160\%$ Soll) und relevanter Dyspnoe (mMRC-Scale ≥ 1) trotz adäquater Standardtherapie. Alle Patienten waren frei von Symptomen einer aktiven Lungeninfektion.

2.2 Beschreibung des Baseline Screenings

Alle Patienten erhielten ein Screening nach hauseigenem Standard. Um zu beurteilen, ob eine ELVR im Einzelfall sinnvoll und möglich wäre, wurde neben einer Anamnese und körperlichen Untersuchung, eine Beurteilung der Lungenfunktion mittels Spirometrie sowie Ganzkörperplethysmographie durchgeführt [80, 81].

Zusätzlich wurde die Leistungsfähigkeit anhand des 6-Minute-Walk-Tests (6-MWT), die Dyspnoe anhand der modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), dem COPD Assessment Test (CAT) sowie dem BODE-Index (beinhaltet: body-mass index, airflow obstruction, dyspnoea, und exercise capacity) erfasst [82-86]. Zusätzlich wurden eine Thoraxröntgenaufnahme, ein HR-CT und eine ^{99m}Tc -MAA Perfusionsszintigraphie angefertigt.

Komorbiditäten, die im Einzelfall eine bronchoskopische Behandlung verhindern könnten, wurden anhand einer ausführlichen Anamnese und der medizinischen Vorgeschichte erfasst. Zusätzlich wurden eine Ultraschall-Kardiographie (UKG) zum Ausschluss eines pulmonalen Hypertonus und bei klinischem Verdacht eine kardiorespiratorische Polygraphie zum Ausschluss einer schlafbezogenen Atemstörung durchgeführt.

2.2.1 Methoden der CT Analysen (Emphysemverteilung, Fissurenanalyse)

Hochauflösende Computertomographie-Aufnahmen (HR-CT's) wurden mit einer axialen Schichtdicke von 0,625mm im Spiralmodus akquiriert und multiplanar rekonstruiert. Die CT-Analyse erfolgte auf einer DICOM Workstation (Synedra View Professional 3.2.0.15; Synedra Information Technologies GmbH, Innsbruck, Austria). Die Beurteilung der Emphysemverteilung (homogen vs. heterogen, ober- oder unterlappenbetont) erfolgte visuell durch den Untersucher. Der visuelle Eindruck wurde qualitativ abgesichert durch eine computerbasierte Dichteanalyse (Software: Pulmo CMS, Medis Specials, Leiden, Niederlande). Ein numerischer Cut off wurde hierfür aber nicht festgelegt.

Fissuren wurden visuell in sagittaler, koronarer und axialer Schichtgebung betrachtet und als vollständig beschrieben, wenn in zumindest einer Ebene zu erkennen war, dass sie zwei benachbarte Lappen gänzlich voneinander abtrennen (Abbildung 2-1). Die Defektgröße der unvollständigen Fissuren wurde durch Multiplizieren ihrer größten Diameter in zwei senkrecht zueinander liegenden Ebenen (sagittal und koronar oder axial) angenähert. Um die gesamte Defektgröße eines Lappens mit einer Begrenzung durch zwei verschiedene Fissuren zu schätzen, wurden die Defektgrößen der beiden Fissuren addiert. Zu diesem Zweck wurde die Fissura obliqua dextra in zwei Abschnitte unterteilt: ein cranialer Abschnitt zwischen dem Ober- und Unterlappen sowie ein caudaler Abschnitt zwischen dem Mittel- und Unterlappen.

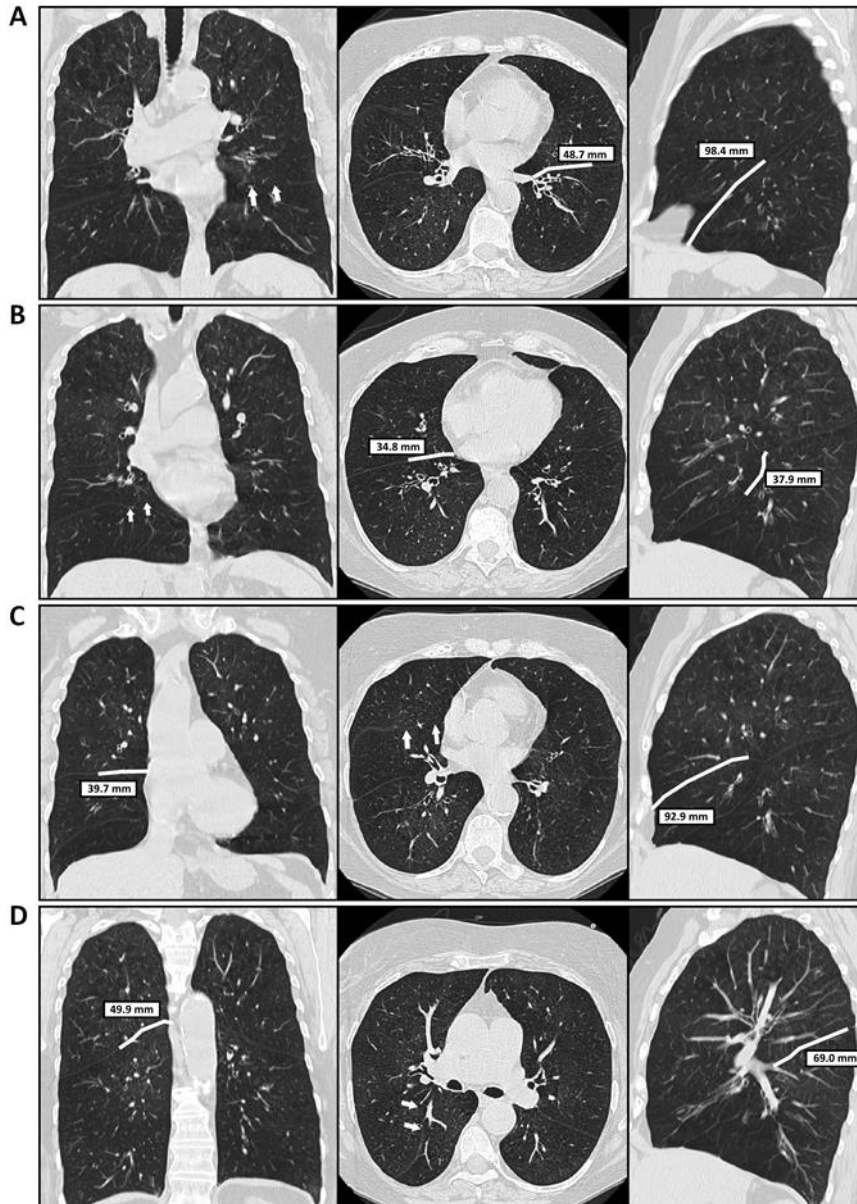


Abbildung 2-1: Fissurenanalyse mit HR-CT. Repräsentative Fissurenanalysen mit Beispielen für (A) Fissura obliqua sinistra, (B) caudale Fissura obliqua dextra, (C) Fissura horizontalis dextra, (D) craniale Fissura obliqua dextra.

2.2.2 Bronchoskopische Messung der Kollateralventilation mit dem Chartis®-System

Bei Patienten mit geplanter Ventilimplantation erfolgte zusätzlich eine bronchoskopische Messung der Kollateralventilation mit dem Chartis®-System während flexibler Bronchoskopie unter Intubation und maschineller Beatmung in Allgemeinanästhesie. Der Ziellappen wurde durch die visuelle Beurteilung des HR-CT (Lappen mit der

schwersten emphysematösen Destruktion) und der Perfusionsszintigraphie (Lappen mit der geringsten Perfusion) identifiziert. Die Ergebnisse der Chartis®-Messungen wurden in vier verschiedene Phänotypen kategorisiert: Kollateralventilation positiv (CV+), Kollateralventilation negativ (CV-), Kollapsphänomen (CP) und unklar. Die Analyse erfolgte anhand von folgenden spezifischen Kriterien, die von uns oder bereits von anderen Arbeitsgruppen etabliert wurden (Tabelle 2-1) [87].

Tabelle 2-1: Definition der verschiedenen Phänotypen der Chartis®-Messung.

Chartis® Gruppe	Kriterien
Kollateralventilation positiv (CV+)	anhaltender Luftstrom und: Flow time ≥ 5 min <u>oder</u> Total Exhaled Volume (TEV) ≥ 1 L
Kollateralventilation negativ (CV-)	Langsame Abnahme und Beendigung des Luftstroms und: Flow time ≥ 1 min <u>und</u> Total Exhaled Volume (TEV) ≥ 50 mL
Kollapsphänomen (CP)	Reproduzierbare, plötzliche Beendigung des Luftstroms und: Flow time < 1 min <u>oder</u> Total Exhaled Volume (TEV) < 50 mL
Unklar	Keine Zuordnung zu anderen Kategorien möglich

2.3 Beschreibung des „therapeutischen Fensters“ für endoskopische Maßnahmen

Die ELVR ist ein neues Therapieverfahren, für das noch keine evidenzbasierten Leitlinien etabliert sind. Im Folgenden werden die Kriterien benannt, die in unserem spezialisierten Behandlungszentrum und auch von anderen Arbeitsgruppen für die Patientenselektion herangezogen werden (Tabelle 2-2) [88].

Die Lungenfunktion zeigt eine schwere Obstruktion der Atemwege (FEV_1 45%-15% des Solls) sowie eine deutliche Lungenüberblähung (TLC $>100\%$ des Solls; RV/TLC $>60\%$ des Solls; RV $>150\%$ des Solls) auf. Trotz optimaler konservativer Therapie (Raucherentwöhnung >4 Monate, leitliniengerechte inhalative Therapie, Impfungen, ggf. Sauerstofflangzeittherapie und pulmonale Rehabilitation) besteht eine persistierende alltagsrelevante Symptomatik mit Belastungsatemnot und eingeschränk-

ter Leistungsfähigkeit. Es liegt ein Emphysem-Typ mit selten auftretenden Exazerbationen vor. Relevante Komorbiditäten wie Hyperkapnie, pulmonale Hypertonie oder schlafbezogene Atemstörungen sowie eventuelle Kontraindikationen sollten ausgeschlossen bzw. adäquat behandelt sein.

Tabelle 2-2: Kriterien des „therapeutischen Fensters“ für endoskopische Maßnahmen

Kriterium	Parameter
Schwere Obstruktion	FEV ₁ 45-15% Soll
Schwere Überblähung	RV > 180%; RV/TLC > 55%; TLC > 100%; VC < 100%
Optimale konservative Therapie	Medikamentöse Therapie entsprechend Leitlinien; Raucherentwöhnung ≥ 4 Monate; pneumologische Rehabilitation
Symptomatik	Belastungsdyspnoe (mMRC ≥ 2), alltagsrelevante Leistungslimitierung
COPD-Phänotyp	Emphysem-prädominanter COPD-Phänotyp („Pink Puffer“), keine häufigen Exazerbationen
Komorbiditäten	Blutgasanalyse (Ausschluss Hyperkapnie, PaCO ₂ < 60 mmHg, PaO ₂ > 45 mmHg), UKG (Ausschluss Rechtsherzbelastung, PAP _s < 50 mmHg), Polygrafie (Ausschluss schlafbezogene Atemstörung)

FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; RV: Residualvolumen; RV/TLC: Residualvolumen in Prozent der Totalen Lungenkapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; VC: Vitalkapazität; mMRC: modified Medical Research Council Dyspnea Scale; UKG: Herzecho; PAP_s: systolischer pulmonalarterieller Druck.

2.4 Etablierte Selektionskriterien und Kontraindikationen für eine ELVR

Eine ELVR stellt eine invasive Maßnahme mit möglichen Komplikationen dar, die nur für ausgewählte Patienten in Frage kommt. Daher müssen Selektionskriterien und Kontraindikationen beachtet werden. Sie ergeben sich aus den sehr streng und genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien großer Studien sowie aus dem Expertenkonsens [54, 55, 64, 89, 90]. Doch außerhalb von Studien ("real life") muss stets der Ein-

zelfall berücksichtigt und individuell entschieden werden. Kontraindikationen dienen als Entscheidungshilfe und haben daher vorwiegend einen relativen Charakter.

Die Selektionskriterien und Kontraindikationen lassen sich in die folgenden drei Kategorien einteilen:

1. Kriterien des „therapeutischen Fensters“ werden nicht erfüllt (Tabelle 2-2).
2. Für die ELVR als ungeeignet eingestufte Charakteristika der Emphysem-Morphologie liegen vor:

		Ventile	Coils	Vapor
Lunge	ausgeprägte pleuropulmonale Adhäsionen	x	x	
	narbige postentzündliche Veränderungen, die bereits zu einer „natürlichen“ Volumenreduktion einzelner Lungenareale geführt haben	x	x	x
	paraseptales Emphysem	x	x	
	schweres homogenes Emphysem	x	x	x
	unterlappenbetontes Emphysem			x

3. Komorbiditäten oder andere Umstände, die ein Durchführen der endoskopischen Maßnahme verhindern, eine erhöhte periinterventionelle Morbidität oder Mortalität anzeigen, liegen vor:

		Ventile	Coils	Vapor
vorangegangene Operationen	Lungentransplantation		x	x
	chirurgische Lungenvolumenreduktion	x	x	x
	Lobektomie oder Pneumonektomie	x	x	x
	Bullektomie	x	x	x
Kardiovaskulär	Herzinsuffizienz und deutlich eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion	x	x	x
	kürzlich stattgehabter Myokardinfarkt und deutlich eingeschränkte Linksventrikuläre Funktion	x	x	x
	Pulmonaler Hypertonus: Rechtsventrikulärer systolischer Druck > 50 mmHg (Echokardiogramm)	x	x	x
	Signifikantes thorakales Aortenaneurysma	x	x	x
	Apoplex			x
	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator			x
Lunge	FEV ₁ < 15% vom Soll	x	x	x
	DLCO < 20% vom Soll			x
	PaO ₂ <45mmHg, PaCO ₂ >60mmHg (bei Raumluft und auf Meereshöhe)	x	x	x

	Änderung der FEV ₁ >20% nach Gabe eines Bronchodilators	x	x	x
	klinisch signifikante Bronchiektasen	x	x	x
	pleurale oder interstitielle Erkrankung; Fibrose, Fibroemphysem	x	x	x
	Giant Bullae (größer als ein Drittel des Lungenvolumens)		x	x
	suspekte Rundherde oder tumorverdächtige Befunde	x	x	x
	Rezidivierende respiratorische Infektionen	x	x	x
	COPD-Exazerbation innerhalb der letzten Wochen			x
	klinisch signifikante Sputumproduktion	x		
	Pneumothorax oder Pleuraerguss innerhalb der letzten Monate	x	x	x
	6-Minute-Walk-Distance ≤140 m nach Rehabilitation	x	x	x
	schwere, durch Sauerstoffgabe nicht korrigierbare Hypoxie	x	x	x
	Asthmatische Komponente (teilreversible Obstruktion)	x	x	x
Allgemein	Alpha-1-Antitrypsin Mangel			x
	Evidenz für eine systemische Erkrankung oder Neoplasie mit stark eingeschränkter Prognose	x	x	x
	Fieber, erhöhte Leukozyten oder andere Evidenz einer aktiven Infektion	x	x	x
	Tägliche Einnahme von systemischen Steroiden		x	x
	Antikoagulation oder gegenwärtige Einnahme von Antikoagulantien	x	x	x
	Bronchoskopie unter Sedierung oder Anästhesie nicht tolerierbar	x	x	x

2.5 Erarbeitung und Erhebung der ausschlaggebenden Kontraindikationen für eine ELVR

Aus der Anwendung der oben genannten Selektionskriterien und Kontraindikationen ergaben sich für unser Patientenkollektiv elf relevante Kontraindikationen für den Verzicht einer ELVR. Für jeden Patienten wurde eine dieser elf Kontraindikationen als ausschlaggebende Kontraindikation erfasst. Bis zu drei weitere mögliche Kontraindikationen wurden ergänzend dokumentiert.

2.6 Endoskopische Therapie

2.6.1 Endobronchiale Ventile

Die Implantation von Ventilen erfolgte mit einer kombinierten starren/flexiblen Bronchoskopie unter Allgemeinanästhesie und Jetventilation. Die Ventile wurden unilateral im Ziellappen auf segmentaler oder subsegmentaler Ebene unter Berücksichtigung der individuellen Anatomie und mit dem Ziel einer vollständigen Okklusion eingesetzt. Es wurden Zephyr Ventile (Pulmonx, California, USA) oder intrabronchiale Ventile (Spiration/Olympus, Seattle, Washington, USA) verwendet.

2.6.2 Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen

Die Lungenvolumen-Reduktions-Spiralen („lung volume reduction coils“, LVRC; RePneu-Device®, PneumRx, Inc.; Mountain View, Kalifornien, USA) wurden mithilfe eines spezialisierten Einführungssystems über den Arbeitskanal des flexiblen Bronchoskops im Rahmen einer kombiniert starr/flexiblen Bronchoskopie unter Allgemeinanästhesie und Jetventilation eingesetzt. Die Spiralen wurden in zwei sequentiellen Prozeduren im Abstand von einigen Wochen bilateral im Ziellappen (Ober- oder Unterlappen) implantiert. Pro Ziellappen wurde dabei je nach individueller Anatomie eine Dosis von 8-12 Coils angestrebt.

2.6.3 Thermische Vaporablation

Die bronchoskopische thermische Vaporablation (Uptake Medical, Seattle, Washington, USA) erfolgte im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie (STEP-UP), die ein stufenweises und segmentales Vorgehen erprobt [64]. Demzufolge mussten das Studiendesign sowie die Ein- und Ausschlusskriterien eingehalten werden. Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem heterogenem Emphysem und Prädominanz in den Oberlappen. Es wurde zunächst auf einer Seite das am stärksten destruierte Segment mit dem InterVapor® System abladiert. Nach drei Monaten wurden im gegenseitigen Oberlappen zwei Segmente dampfbehandelt. Die Behandlung erfolgte mit einer kombinierten starr/flexiblen Bronchoskopie unter Allgemeinanästhesie und Jetventilation.

2.7 Erhebung von Follow-up Daten und Responderanalyse

Das Follow-up wurde drei bis sechs Monate nach der endoskopischen Intervention durchgeführt und schloss die Durchführung von Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie, 6MWT, mMRC, SGRQ, CAT und BODE mit ein. Zusätzlich wurde eine Responderanalyse, die das klinische Ansprechen der behandelten Patienten widerspiegelt, anhand von spezifischen Kriterien zur Beurteilung des Thera-

pieerfolgs (Tabelle 2-3) - das Prinzip von minimal clinically important difference (MCID) berücksichtigend – durchgeführt [91-97].

Tabelle 2-3: Kriterien zur Beurteilung des Therapieerfolgs.

Δ FEV ₁	$\geq 12\%$ oder 100ml
Δ RV	$\geq -8\%$ oder -400ml
Δ VCmax%	$> 12\%$
Δ 6MWD	≥ 27 m
Δ mMRC	≥ -1 Punkt
Δ SGRQ	≥ -4 Einheiten
Δ CAT	≥ -2 Punkte
Nachweis einer kompletten oder teilweisen Atelektase des Ziellappens in der Röntgenaufnahme	

FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; RV: Residualvolumen; VC: Vitalkapazität; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD Assessment Test.

2.8 Statistische Methoden

Die statischen Auswertungen wurden mit Hilfe von SPSS für Windows, Version 23.0 (SPSS Inc., U.S.A.) durchgeführt. Die Datenanalyse erfolgte deskriptiv sowie explorativ. Die stetigen Variablen wurden als Mittelwerte dargestellt. Zusätzlich wurde als Streumaß die Standardabweichung gewählt.

Die stetigen Variablen wurden mittels des Kolmogorov-Smirnov-Tests hinsichtlich ihrer Normalverteilung überprüft. Bei den Vergleichen der Stichproben wurden parametrische Tests für normalverteilte und nichtparametrische Tests für nicht normalverteilte Stichproben herangezogen. Beim Vergleich von zwei unabhängigen, normalverteilten Stichproben wurde der Zweistichproben-T-Test und bei nicht normalverteilten Stichproben der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Um zwei abhängige, nicht normalverteilte Stichproben zu vergleichen, wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Die nominalskalierten Daten wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests ausgewertet. Bei Verwendung des Chi-Quadrat-Tests wurden die erforderlichen Testvoraussetzung erfüllt, so dass bei allen Tests weniger als 20% der erwarteten Häufigkeit < 5 war.

Bei allen durchgeführten Tests erfolgte eine zweiseitige Signifikanzüberprüfung, wobei für alle statistischen Tests ein p-Wert $< 0,05$ als statistisch signifikant angenommen wurde. Es wurde keine Korrektur für multiples Testen durchgeführt.

2.9 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche erfolgte über die Internetdatenbank PubMed. PubMed ist eine englischsprachige textbasierte Meta-Datenbank mit medizinischen Artikeln bezogen auf den gesamten Bereich Medizin der nationalen medizinischen Bibliothek der Vereinigten Staaten (National Library of Medicine, NLM). Entwickelt wurde die Datenbank durch das nationale Zentrum für Biotechnologische Informationen (National Center for Biotechnology Information, NCBI).

Es wurden vorwiegend Arbeiten, die in Magazinen aus Europa oder den USA mit hohem Impact Faktor (Lancet, Chest, European Respiratory Journal of Medicine etc.) erschienen waren, ausgewählt. Bei der Auswahl wurden Erstveröffentlichungen, Mono- und Multicenterstudien, Metaanalysen und Reviews berücksichtigt.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2014 bis zum 01.06.2015 wurden 138 Patienten retrospektiv erfasst. Sie wurden mit der Diagnose COPD/Emphysem und der Frage nach einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion (ELVR) in das spezialisierte Behandlungszentrum der Asklepios Fachkliniken Gauting eingewiesen. Es konnte für 35 Patienten eine ELVR empfohlen werden. Im Verlauf erfüllten drei weitere Patienten die Kriterien für eine ELVR-Behandlung. Somit wurden insgesamt 38 Patienten (27,5%) mit einer ELVR behandelt, 100 Patienten (72,5%) erhielten keine endoskopische Therapie.

Von den 38 Patienten wurden 18 mit Ventilen (17 mit EBV, 1 mit IBV), 18 mit Spiralen und zwei mit thermischer Vaporablation behandelt. Wegen fehlender Response wurden bei zwei Patienten die Ventile entfernt und eine Behandlung mit Spiralen angeschlossen.

Folgende Abbildung 3-1 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv:

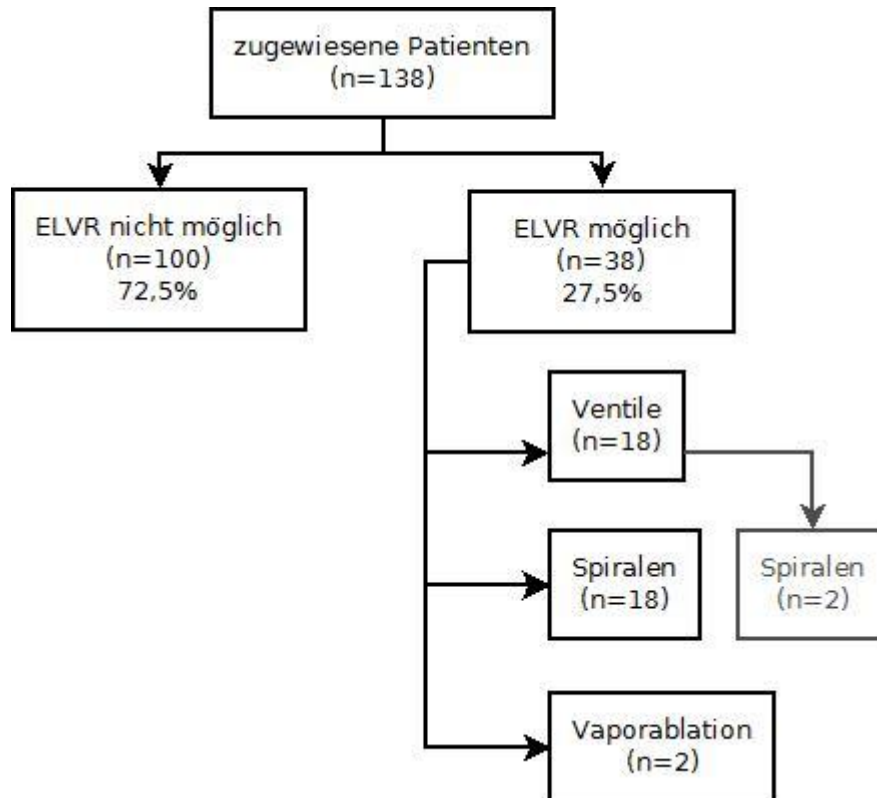


Abbildung 3-1: Überblick über das Patientenkollektiv und durchgeführte ELVR.

3.1.1 Demographische Charakteristika und Baseline-Werte

Die demographischen Charakteristika sowie die Baseline-Werte für die Lungenfunktion, die Blutgasanalyse und die Diffusionskapazität sind in Tabelle 3-1 aufgeführt. Alle Werte sind für das Gesamtkollektiv sowie die Kollektive „ELVR nicht möglich“ und „ELVR möglich“ angegeben.

Der Mittelwert des Alters betrug in beiden Kollektiven 64 Jahre (Abbildung 3-2). Lediglich die Standardabweichungen unterschieden sich um 2 Jahre. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied (Mann-Whitney-U-Test; $p=0,529$).

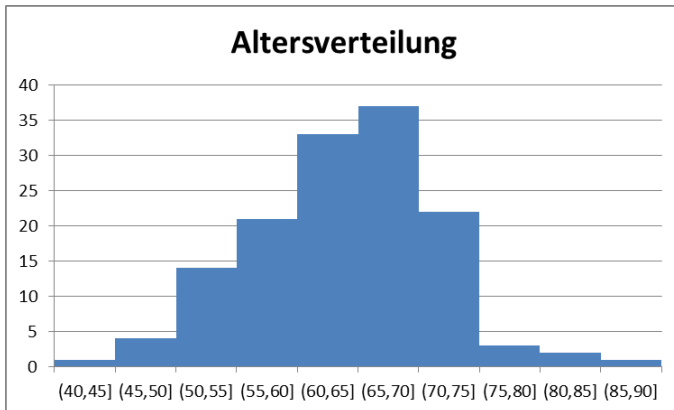


Abbildung 3-2: Altersverteilung des Gesamtkollektivs.

54% aller Patienten waren männlich und verteilten sich auch auf die Kollektive „ELVR nicht möglich“ (53%) und „ELVR möglich“ (55%) mit ähnlichen Anteilen. Die statistische Auswertung ergab keinen signifikanten Unterschied (Chi-Quadrat-Test; $p=0,812$).

Der Mittelwert \pm Standardabweichung des Body Mass Index betrug im Gesamtkollektiv $23,47 \pm 4,82$, im nicht mit ELVR behandelten $23,85 \pm 5,14$ und im mit ELVR behandelten $22,47 \pm 3,76$. Der BMI unterschied sich nicht signifikant (T-Test; $p=0,089$).

Es gab mit einer einzigen Ausnahme zwischen den Parametern für die Lungenfunktion, die Blutgasanalyse und die Diffusionskapazität der beiden Kollektive „ELVR nicht möglich“ und „ELVR möglich“ keine signifikanten Unterschiede (Mann-Whitney-U-Test oder Zweistichproben-T-Test; $p>0,05$). Lediglich für die CO_2 -Werte in der Blutgasanalyse ergab sich ein signifikanter Unterschied (T-Test; $p=0,014$). Patienten ohne eine endoskopische Therapie hatten im Durchschnitt einen höheren CO_2 -Partialdruck in der Blutgasanalyse ($42,15\text{mmHg} \pm 6,58\text{mmHg}$) als Patienten die eine ELVR erhielten ($39,17\text{mmHg} \pm 5,45\text{mmHg}$).

Tabelle 3-1: Demographische Charakteristika, Baseline-Werte der Lungenfunktion, Blutgasanalyse und Diffusionskapazität des Gesamtkollektivs sowie der beiden Patientenkollektive „ELVR nicht möglich“ und „ELVR möglich“.

	Gesamt ^a n=138	ELVR nicht möglich ^a n=100	ELVR möglich ^a n=38	p-Wert ^b
Demographische Charakteristika				
Alter [Jahre]	64 ± 8	64 ± 8	64 ± 6	0,529
männlich [n, (%)]	74 (54)	53 (53)	21 (55)	0,812
Body Mass Index	23,47 ± 4,82	23,85 ± 5,14	22,47 ± 3,76	0,089
Lungenfunktion				
VCmax [L]	2,24 ± 0,72	2,19 ± 0,73	2,35 ± 0,69	0,170
VCmax%	65,56 ± 16,70	65,06 ± 18,34	67,17 ± 12,12	0,438
FVC [L]	2,00 ± 0,72	1,95 ± 0,74	2,10 ± 0,68	0,357
FVC%	62,65 ± 18,45	63,29 ± 20,76	61,90 ± 12,77	0,700
IC [L]	1,54 ± 0,57	1,50 ± 0,58	1,61 ± 0,56	0,275
IC%	62,20 ± 20,09	61,39 ± 21,12	64,48 ± 17,86	0,434
TLC [L]	7,77 ± 1,56	7,61 ± 1,59	8,11 ± 1,45	0,970
TLC%	133,49 ± 22,49	132,13 ± 25,02	137,19 ± 14,65	0,059
RV [L]	5,52 ± 1,43	5,41 ± 1,53	5,74 ± 1,12	0,056
RV%	251,11 ± 63,38	246,98 ± 70,32	260,17 ± 41,94	0,054
RV/TLC%	70,65 ± 8,15	70,52 ± 8,95	70,99 ± 6,01	0,724
ITGV [L]	6,22 ± 1,43	6,10 ± 1,49	6,47 ± 1,25	0,183
ITGV%	199,02 ± 40,16	196,47 ± 44,31	205,31 ± 27,84	0,073
FEV1 [L]	0,93 ± 0,38	0,93 ± 0,41	0,95 ± 0,30	0,498
FEV1%	35,49 ± 12,20	35,83 ± 13,43	35,14 ± 8,52	0,567
FEV1/VC%	46,60 ± 9,68	47,37 ± 10,59	45,10 ± 6,59	0,300
Raw [kPas/l]	0,77 ± 0,32	0,77 ± 0,32	0,80 ± 0,33	0,758
Raw%	258,53 ± 107,73	256,02 ± 108,23	266,28 ± 109,42	0,778
Blutgasanalyse				
pH	7,43 ± 0,03	7,43 ± 0,03	7,44 ± 0,03	0,215
PaO2 [mmHg]	64,15 ± 10,14	63,86 ± 9,94	65,01 ± 10,99	0,557
PaCO2 [mmHg]	41,33 ± 6,36	42,15 ± 6,58*	39,17 ± 5,45*	0,014
Diffusionskapazität				
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	2,61 ± 1,15	2,73 ± 1,29	2,40 ± 0,85	0,181
DLCO_SB%	30,88 ± 11,78	32,92 ± 13,43	27,47 ± 6,85	0,158

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO2: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

^b es wurden die beiden Kollektive „ELVR nicht möglich“ und „ELVR möglich“ auf signifikante Unterschiede geprüft.

*Es wurde ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ nachgewiesen.

3.1.2 Leistungsfähigkeit und Lebensqualität

Im Kollektiv „ELVR möglich“ wurden zusätzlich die Leistungsfähigkeit anhand des 6-Minute-Walk-Tests (6-MWT), das Ausmaß der Dyspnoe anhand der modified Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Messinstrumenten St. George's Respiratory Questionnaire, BODE-Index und COPD Assessment Test ermittelt. Tabelle 3-2 zeigt die Baseline-Werte des Kollektivs.

Tabelle 3-2: Baseline-Werte der Patienten im Kollektiv „ELVR möglich“. Es handelt sich um verschiedene Tests, die die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität widerspiegeln.

ELVR möglich ^a	
n=38	
Leistungsfähigkeit & Lebensqualität	
6MWD [m]	287,62 ± 98,33
mMRC	3,26 ± 0,86
SGRQ	62,50 ± 13,64
BODE	6,13 ± 2,00
CAT	23,33 ± 6,90

Abkürzungen: 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BODE: BODE-Index, Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"; CAT: COPD Assessment Test.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

3.2 Rekrutierungsgrund

Die Patienten wurden aus unterschiedlichen Gründen in das spezialisierte Behandlungszentrum eingewiesen (Tabelle 3-3). Der größte Anteil der Patienten wurde von niedergelassenen Pneumologen gezielt zur Evaluation für die ELVR überwiesen. Bei einigen Patienten erfolgte die Einweisung im Rahmen der im retrospektiv analysierten Zeitraum rekrutierenden LIVE-Studie. Ein kleiner Anteil wurde aus dem stationären Patientengut selbst rekrutiert bzw. kam in Form einer konsiliarischen Vorlage auswärtiger Befunde ans Behandlungszentrum.

Tabelle 3-3: Gründe für die Einweisung der Patienten in unser Behandlungszentrum, sortiert nach Relevanz.

Rekrutierungsgrund	n (%)
Einweisung zur ELVR	114 (82,6)
Einweisung im Rahmen der LIVE-Studie	10 (7,2)
eigene Indikationsstellung	7 (5,1)
konsiliarische Befundvorlage	5 (3,6)
Übernahme aus anderer Klinik	2 (1,4)
<i>Gesamt</i>	<i>138 (100)</i>

3.3 Voruntersuchungen

3.3.1 Emphysemverteilung

Mit 79,0% zeigte sich bei den meisten Patienten in beiden Lungen die gleiche Ausprägung des Emphysems. Dabei hatten 31,2% der Patienten beidseits ein homogenes und jeweils 23,9% ein heterogen ober- bzw. unterlappenbetontes Emphysem. 18,8% der Patienten wiesen hingegen rechts und links unterschiedliche Befunde auf. Bei 3 Patienten (2,2%) konnte keine Beurteilung der Emphysemverteilung aufgrund von fehlenden HR-CT-Aufnahmen erfolgen (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Emphysemverteilung des gesamten Patientenkollektivs.

rechte Lunge	linke Lunge	n (%)
homogen	homogen	43 (31,2)
heterogen oberlappenbetont	heterogen oberlappenbetont	33 (23,9)
heterogen unterlappenbetont	heterogen unterlappenbetont	33 (23,9)
homogen	heterogen oberlappenbetont	2 (1,4)
homogen	heterogen unterlappenbetont	7 (5,1)
homogen	Transplantat	1 (0,7)
heterogen oberlappenbetont	homogen	3 (2,2)
heterogen oberlappenbetont	heterogen unterlappenbetont	3 (2,2)
heterogen oberlappenbetont	Beurteilung nicht möglich	1 (0,7)
heterogen unterlappenbetont	homogen	7 (5,1)
heterogen unterlappenbetont	heterogen oberlappenbetont	1 (0,7)
Transplantat	heterogen unterlappenbetont	1 (0,7)
	fehlend	3 (2,2)
	<i>Gesamt</i>	<i>138(100)</i>

3.3.2 Fissurenanalyse

CT-Scans in adäquater Qualität waren bei 127 Patienten für die retrospektive Analyse verfügbar. Bei 5 Patienten war eine ausreichende Beurteilung des Fissurenverlaufs nicht, bei 6 Patienten nur teilweise möglich. Die Gründe hierfür waren starke bullöse Destruktionen oder starke narbige Veränderungen in unmittelbarer Nähe der Fissur bzw. unzureichende oder nicht verfügbare CT-Scans. Die Analyse der Fissuren anhand von HR-CT-Scans ergab, dass der craniale Abschnitt und der caudale Abschnitt des rechten großen Interlobs, das kleine Interlob sowie das große Interlob links entsprechend in 63,6%, 20,0%, 78,6% und 36,2% der Fälle unvollständig war. Die Defektgröße variierte zwischen den untersuchten Fissuren (Tabelle 3-5).

Ausgehend von der Fissurenanalyse war der rechte Oberlappen in 90,9%, der Mittellappen in 82,3%, der rechte Unterlappen in 65,6% und der linke Ober- bzw. Unterlappen in 36,2% der Fälle nicht vollständig von benachbarten Lappen abgegrenzt, da unvollständige Fissuren vorlagen (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Verteilung und Quantifizierung der Defektgröße in den einzelnen Fissuren sowie den ganzen Lappen.

	nicht bewertet (n)	bewertet (n)	unvollständig [n(%)]	Defektgröße ^a (cm ²)	
				bewertet ^{ab}	unvollständig ^{ac}
Großes Interlob rechts cranial	6	132	84 (63,6)	16,9 ± 18,1	26,7 ± 16,0
Großes Interlob rechts caudal	8	130	26 (20,0)	2,3 ± 5,7	11,6 ± 7,9
Kleines Interlob	7	131	103 (78,6)	34,2 ± 27,0	41,9 ± 23,7
Großes Interlob links	8	130	47 (36,2)	7,5 ± 13,1	20,6 ± 14,4
Rechter Oberlappen	6	132	120 (90,9)	50,4 ± 36,2	55,5 ± 34,1
Mittellappen	8	130	107 (82,3)	36,4 ± 28,1	44,2 ± 24,8
Rechter Unterlappen	7	131	86 (65,6)	19,1 ± 19,8	29,2 ± 17,5
Linker Oberlappen	8	130	47 (36,2)	7,4 ± 13,1	20,6 ± 14,4
Linker Unterlappen	8	130	47 (36,2)	7,4 ± 13,1	20,6 ± 14,4

^aangegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

^bangegeben ist die Defektgröße aller bewerteter Fissuren bzw. Lappen.

^cangegeben ist die Defektgröße aller unvollständigen Fissuren bzw. Lappen.

3.3.3 Analyse mit Chartis®

Insgesamt wurden 44 Lungenlappen von 25 Patienten mit dem Chartis®-System beurteilt (Tabelle 3-6). In Übereinstimmung mit der Fissurenanalyse trat auf der linken Seite der Phänotyp „Kollateralventilation negativ“ (CV-) häufiger auf. Im rechten Oberlappen hingegen zeigte sich häufiger positive Kollateralventilation. Der Phänotyp Kollapsphänomen (CP) zeigte sich häufiger in den Unterlappen.

Tabelle 3-6: Chartis®-Ergebnisse der entsprechenden Ziellappen. Alle Daten als n angegeben.

	nicht bewertet	bewertet	CV+	CV-	CP	unklar
Rechter Oberlappen	21	4	3	0	0	1
Mittellappen	25	0	0	0	0	0
Rechter Unterlappen	18	7	0	0	5	2
Linker Oberlappen	5	20	7	10	3	0
Linker Unterlappen	12	13	1	0	11	1

Abkürzungen: CV+: Kollateralventilation vorhanden; CV-: keine Kollateralventilation vorhanden; CP: Kollapsphänomen; unklar: keiner der anderen Phänotypen zuteilbar.

3.3.4 Korrelation zwischen Fissurenanalyse und Chartis®-Messung

Die Ergebnisse der Chartis®-Messung von insgesamt n=25 Patienten wurden mit ihren Ergebnissen der Fissurenanalyse verglichen und auf Übereinstimmung geprüft. Bei einem Patienten war die Beurteilung des großen Interlobes der linken Lunge nicht möglich. Folglich konnten die entsprechenden Chartis-Messungen für den linken Ober- sowie Unterlappen nicht auf eine Korrelation verglichen werden.

Bei drei Lappen stimmten die Ergebnisse nicht überein: ein Lappen mit unvollständigen Fissuren und negativer Kollateralventilation (CV-) sowie zwei Lappen mit vollständigen Fissuren und positiver Kollateralventilation (CV+). Bei 17 Messungen stimmten hingegen die Fissuren- und Chartis-Ergebnisse überein. Die Mehrheit der Lungenlappen mit Kollapsphänomen (CP) zeigte vollständige Fissuren (15/18).

Tabelle 3-7: Korrelation Fissurenanalyse und Chartis®-Messung. Alle Daten als n angegeben.

	Chartis®-Messung					
	nicht bewertet	bewertet	CV+	CV-	CP	unklar
vollständige Fissuren	29	27	2	9	15	1
unvollständige Fissuren	52	15	8	1	3	3

Abkürzungen: CV+: Kollateralventilation vorhanden; CV-: keine Kollateralventilation vorhanden; CP: Kollapsphänomen; unklar: keiner der anderen Phänotypen zuteilbar.

3.4 Kontraindikationen für eine ELVR

3.4.1 Erfassung

Aus der Anwendung der etablierten Selektionskriterien und Kontraindikationen ergaben sich für unser Patientenkollektiv die folgenden 11 relevanten Kontraindikationen für den Verzicht einer ELVR:

1. Emphysem-Morphologie

Die Morphologie des Emphysems bietet kein Target für eine ELVR, weil

- ein schweres homogenes Emphysem,
- narbige Schrumpfung/natürliche Volumenreduktion,
- Bullae,
- ein zu geringes Emphysem oder
- ausgeprägte Schwielen/pleuropulmonale Adhäsionen vorliegen.

2. Aktive Raucher

Der Patient ist aktiver Raucher.

3. Lungenfunktion außerhalb des therapeutischen Fensters

Die Lungenfunktion liegt unter oder über dem therapeutischen Fenster.

4. Sonstige relevante CT-Befunde

Im CT zeigen sich Befunde, die die Möglichkeit einer ELVR ausschließen. Dazu zählen

- unklare Rundherde,
- ein erstmals diagnostiziertes Lungenkarzinom oder
- Infiltrate.

5. Chronische ventilatorische Insuffizienz

Der Patient leidet an einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz und kann daher nicht mit einer ELVR therapiert werden.

6. Ablehnung einer ELVR durch den Patienten

7. Komorbiditäten

Beim Patienten liegen Komorbiditäten vor, die eine ELVR verhindern (z.B.: Demenz, pulmonaler Hypertonus).

8. Klinischer Zustand zu gut

9. Häufige Exazerbationen

10. Pneumothorax in der Anamnese

11. Sonstige

Der Patient wurde bereits endoskopisch therapiert, leidet nicht unter COPD oder ist in der Kontrollgruppe einer Studie.

Für die Patienten des Kollektivs „ELVR nicht möglich“ (n=100) wurde die ausschlaggebende Kontraindikation und ggf. weitere Kontraindikationen für eine ELVR erfasst. Bei n=61 wurde nur die ausschlaggebende Kontraindikation vermerkt. Bei n=24 wurden ergänzend zur ausschlaggebenden eine, bei n=13 zwei und bei n=2 drei weitere Kontraindikationen dokumentiert (Tabelle 3-8).

Tabelle 3-8: (n) der erfassten Kontraindikationen für eine ELVR.

<u>Anzahl erfasster Kontraindikationen (n)</u>	
1	61
2	24
3	13
4	2
Gesamt	100

3.4.2 Auswertung

Die Auswertung aller erfassten Kontraindikationen (n=156) zeigte, dass 34% der Patienten und somit die Mehrheit aufgrund ihrer Emphysem-Morphologie nicht für eine ELVR geeignet waren. Am Zweithäufigsten handelte es sich mit 11,5% um aktive Raucher. Bei weiteren 10,3% lag die Lungenfunktion nicht im vordefinierten therapeutischen Fenster. Relevante Komorbiditäten lagen bei 7,7% der Patienten vor. 7,1% zeigten auffällige CT-Befunde, 6,4% litten an chronischer ventilatorischer Insuffizienz. Jeweils 5,8% lehnten eine ELVR auf eigenen Wunsch hin ab, litten unter häufigen Exazerbationen oder ihr klinischer Zustand war zu gut. 3,2% wiesen einen Pneumothorax in der Anamnese auf und 4% wurden unter Sonstige zusammengefasst.

Die Auswertung der ausschlaggebenden Kontraindikation zeigte, dass 34% der Patienten und somit die Mehrheit aufgrund ihrer Emphysem-Morphologie nicht für eine ELVR geeignet waren. Am Zweithäufigsten handelte es sich mit 16% um aktive Raucher. Bei weiteren 9% lag die Lungenfunktion nicht im vordefinierten therapeutischen Fenster. Jeweils 8% zeigten auffällige CT-Befunde, litten an chronischer Insuffizienz oder lehnten eine ELVR auf eigenen Wunsch hin ab. Wiederum 5% litten unter Komorbiditäten oder häufigen Exazerbationen. Bei 3% war der klinische Zustand zu gut und 4% wurden unter Sonstige zusammengefasst. Bei keinem Patienten war ein Pneumothorax in der Anamnese die ausschlaggebende Kontraindikation für eine ELVR (Tabelle 3-9, Abbildung 3-3).

Tabelle 3-9: Anzahl (n) aller erfassten Kontraindikationen und Anzahl (n) der ausschlaggebenden Kontraindikation für eine ELVR des Kollektivs „ELVR nicht möglich“ (n=100), sortiert nach Häufigkeit.

Kontraindikation	gesamt n(%)	ausschlaggebende n (%)
Emphysem-Morphologie	53 (34,0)	34 (34,0)
Aktive Raucher	18 (11,5)	16 (16,0)
Lungenfunktion außerhalb des therapeutischen Fensters	16 (10,3)	9 (9,0)
Komorbiditäten	12 (7,7)	5 (5,0)
Sonstige relevante CT-Befunde	11 (7,1)	8 (8,0)
Chronische ventilatorische Insuffizienz	10 (6,4)	8 (8,0)
Ablehnung einer ELVR durch den Patienten	9 (5,8)	8 (8,0)
häufige Exazerbationen	9 (5,8)	5 (5,0)
klinischer Zustand zu gut	9 (5,8)	3 (3,0)
Pneumothorax in der Anamnese	5 (3,2)	0 (0,0)
Sonstige	4 (2,6)	4 (4,0)
<i>Gesamt</i>	<i>156 (100)</i>	<i>100(100)</i>

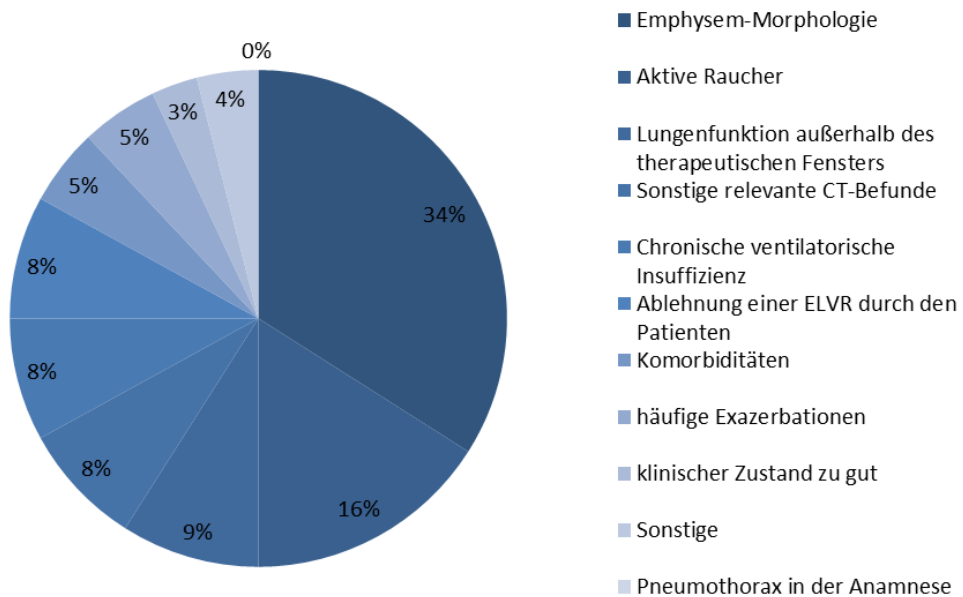


Abbildung 3-3: Prozentuale Verteilung der ausschlaggebenden Kontraindikationen für eine ELVR des Kollektivs „ELVR nicht möglich“ (n=100).

3.4.3 Detaillierte Auswertung der einzelnen Kontraindikationen

3.4.3.1 Emphysem-Morphologie

Bei n=34 Patienten war die Morphologie des Emphysems die entscheidende Kontraindikation für eine ELVR. Bei annähernd der Hälfte (44,1%) dieser Patienten lag eine narbige Schrumpfung beziehungsweise eine natürliche Volumenreduktion vor (s. Abbildung 3-4). Weitere Ausprägungen zeigen Tabelle 3-10 sowie Abbildung 3-5 und Abbildung 3-6.

Tabelle 3-10: Detaillierte Darstellung und Verteilung der verschiedenen Ausprägungen der Emphysem-Morphologie, die als Kontraindikation für eine ELVR gesehen wurden.

Emphysem-Morphologie	n (%)
narbige Schrumpfung/natürliche Volumenreduktion	15 (44,1)
schweres homogenes Emphysem	10 (29,4)
ausgeprägte pleurale Schwielen mit Verdacht auf pleuropulmonale Adhäsion	5 (14,7)
Bullae	4 (11,8)
zu geringes Emphysem	0 (0,0)
Gesamt	34 (100)

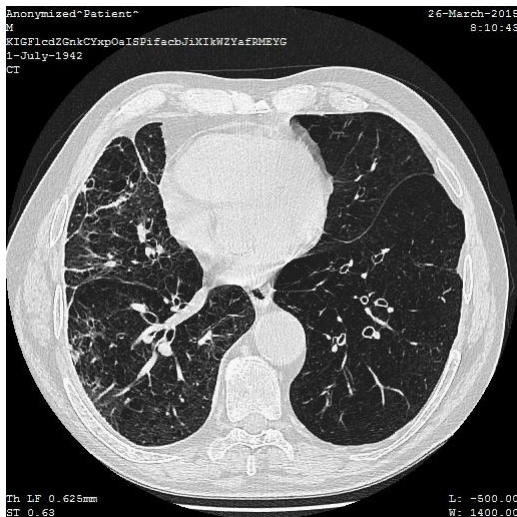


Abbildung 3-4: Narbige („natürliche“) Volumenreduktion rechts, kompensatorische Überblähung links.

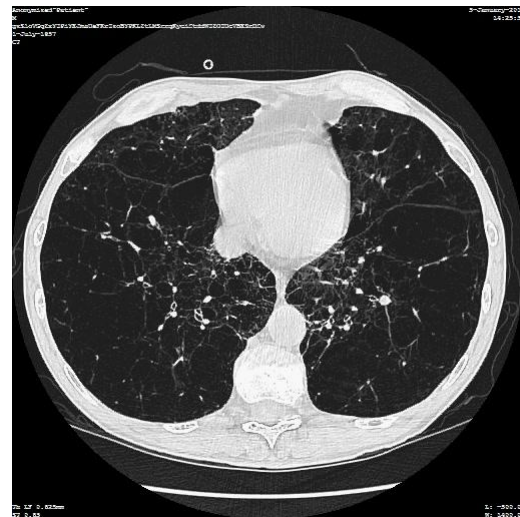


Abbildung 3-5: Schwerstes homogenes Emphysem ohne Target für eine ELVR.

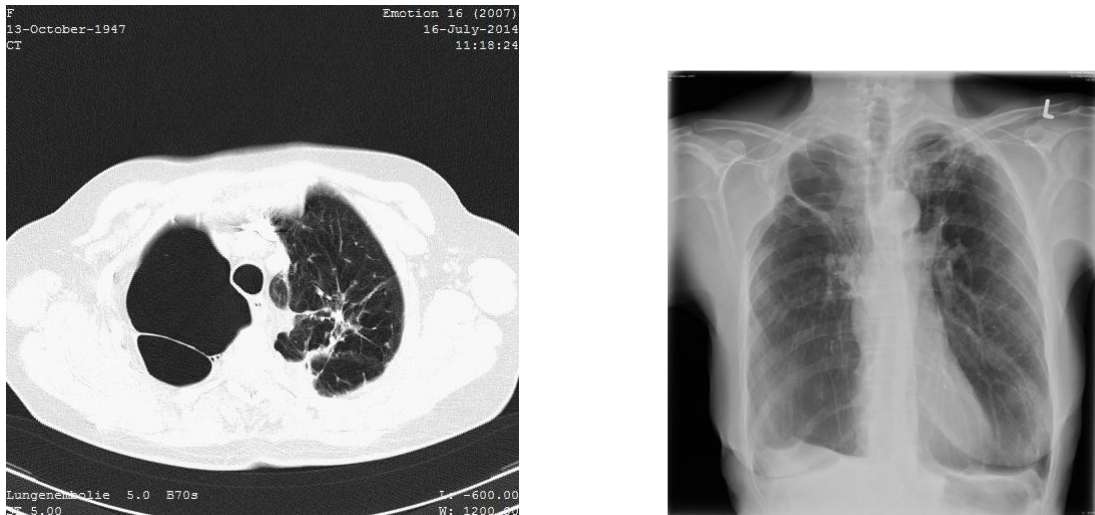


Abbildung 3-6a,b: Ausgeprägte pleuropulmonale Schwielen in beiden Thoraxkuppeln.

3.4.3.2 Aktive Raucher

Insgesamt stellten sich 18 aktive Raucher (anamnestisch erfasst) in den Asklepios Fachkliniken Gauting vor. Hier erfolgten die Evaluation zur ELVR und eine Raucherentwöhnung. Es wurde eine Endoskopische Therapie angeboten, wenn ein Rauchstopp von mindestens 4 Monaten erreicht wurde. Bei n=15 Patienten zeigten die Untersuchungen, dass eine ELVR grundsätzlich möglich wäre. Bei drei Patienten verhinderte die vorherrschende Emphysemmorphologie eine ELVR. Zwei Patienten konnten erfolgreich entwöhnt und endoskopisch therapiert werden (Abbildung 3-7).

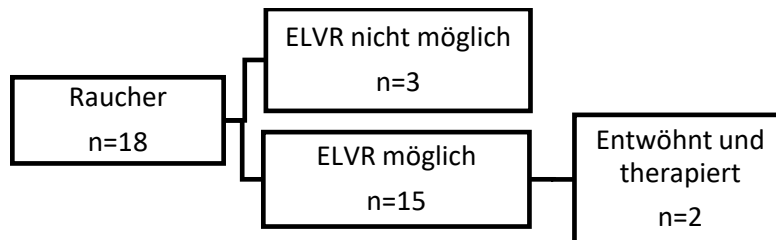


Abbildung 3-7: Überblick über das Patientenkollektiv „Aktive Raucher“.

3.4.3.3 Sonstige relevante CT-Befunde

Bei n=8 Patienten zeigten sich in der CT-Untersuchung auffällige Befunde, wobei es sich bei n=3 Patienten um die Erstdiagnose Lungenkarzinom handelte (s. Abbildung 3-8). Die folgende Tabelle 3-11 gibt einen Überblick. Bei einem Patienten zeigte sich über den Rekrutierungszeitraum ein unklarer, aber konstanter Rundherd, der somit endoskopisch behandelt wurde und hier nicht aufgeführt wird.

Tabelle 3-11: Darstellung und Verteilung der erfassten CT-Befunde, die als Kontraindikation für eine ELVR gesehen wurden.

Sonstige relevante CT-Befunde	n
unklare Rundherde	3
Erstdiagnose Lungenkarzinom	3
Kryptogene organisierende Pneumonie (COP)	1
Nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP)	1
<i>Gesamt</i>	8



Abbildung 3-8: Adenokarzinom im rechten Oberlappen.

3.4.3.4 Chronische ventilatorische Insuffizienz

Aufgrund einer chronischen ventilatorischen Insuffizienz konnten acht Patienten nicht endoskopisch therapiert werden. Tabelle 13 objektiviert anhand der Blutgaswerte die vorliegende ventilatorische Insuffizienz. Alle Patienten erhielten eine nicht-invasive Beatmung. Bei sechs Patienten wäre in Hinblick auf die Emphysem-Morphologie eine ELVR denkbar gewesen.

Tabelle 3-12: Mittelwert und Range der Blutgaswerte der Patienten mit chronischer ventilatorischer Insuffizienz.

	Mittelwert	Range
pH	7,42	[7,36-7,49]
PaO2 [mmHg]	57,66	[40,70-76,00]
PaCO2 [mmHg]	55,61	[45,00-63,40]

Abkürzungen: PaO2: arterieller Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck.

3.5 Therapie

3.5.1 Übersicht über durchgeführte ELVR

Von insgesamt 138 evaluierten Patienten konnten 38 einer ELVR zugeführt werden. Jeweils 18 Patienten erhielten Ventile beziehungsweise Spiralen. Davon wurden 13 Patienten in beiden Lungen und 5 Patienten nur in einer Lunge mit Spiralen versorgt. Zwei Patienten erhielten im Rahmen der STEP UP Studie [66] eine Vaporablation.

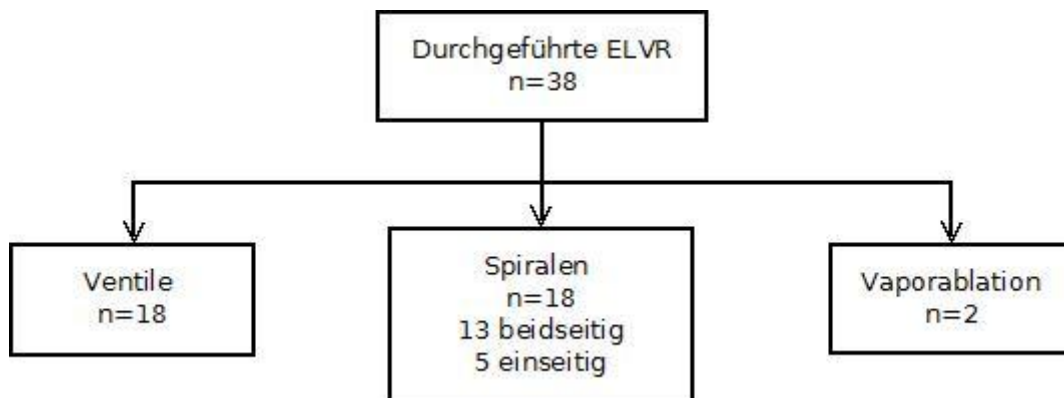


Abbildung 3-9: Überblick über durchgeführte ELVR.

3.5.2 Details durchgeführter ELVR

Entsprechend dem Standardvorgehen der verschiedenen endoskopischen Therapieansätze war eine unterschiedliche Anzahl an endoskopischen Eingriffen erforderlich. Die Versorgung der Patienten mit Ventilen konnte mit einer Behandlung vollständig durchgeführt werden. Die Versorgung mit Spiralen benötigte in n=13 Fällen einen zweiten endoskopischen Eingriff. Die Vaporablation erfolgte gemäß dem STEP UP Protokoll ebenfalls in zwei Eingriffen (s. Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Anzahl (n) durchgeführter, endoskopischer Behandlungen der verschiedenen Therapieansätze.

	Behandlung I (n)	Behandlung II (n)
Ventile	18	0
Spiralen	18	13
Vaporablation	2	2
Gesamt	38	15

Es wurde zusätzlich erfasst, in welchem Lungenlappen welches Therapieverfahren eingesetzt wurde. Ventile wurden vor allem linksseitig angewendet. Spiralen wurden mit Abstand am häufigsten im rechten Oberlappen implantiert. Die Vaporablation erfolgte bei beiden Patienten im rechten sowie linken Oberlappen. Insgesamt wurden vorherrschend die beiden Lungenoberlappen oder der linke Unterlappen endoskopisch therapiert. Der Mittellappen bot bei keinem Patienten einen möglichen Therapieansatz. Weitere Details zeigt Tabelle 3-14.

Tabelle 3-14: Anzahl (n) durchgeführter endoskopischer Behandlungen der verschiedenen Lungenlappen, aufgeteilt nach den verschiedenen Therapieverfahren.

Ziellappen	Ventile	Spiralen	Vaporablation	Gesamt
OL re	2	11	2	15
ML	—	—	—	0
UL re	4	6	—	10
OL li	6	6	2	14
UL li	6	8	—	14

Abkürzungen: re OL: rechter Oberlappen; ML: Mittellappen; re UL: rechter Unterlappen; li OL: linker Oberlappen; li UL: linker Unterlappen

Für einen vollständigen Ventilverschluss des Ziellappens waren im Mittel 4 (3-7) Ventile erforderlich. Die Anzahl der eingesetzten Spiralen pro Lappen lag im Mittel bei 10 (8-12). Weitere Details zeigt Tabelle 3-15.

Tabelle 3-15: Anzahl (n) verwendeter Ventile bzw. Spiralen pro durchgeführte endoskopische Behandlung und Lungenlappen. Angegeben sind Mittelwert und Range.

Ziellappen	Ventile		Spiralen	
	Mittelwert	Range	Mittelwert	Range
OL re	4	[3;5]	9	[8;11]
ML	—	—	—	—
UL re	5	[4;7]	11	[9;13]
OL li	4	[3;5]	10	[10;11]
UL li	4	[3;5]	10	[8;12]

Abkürzungen: re OL: rechter Oberlappen; ML: Mittellappen; re UL: rechter Unterlappen; li OL: linker Oberlappen; li UL: linker Unterlappen

3.6 Follow up-Werte, Therapieerfolg und Responderanalyse

3.6.1 Überblick

Die Erhebung der Follow up-Werte erfolgte im Zeitraum von drei bis sechs Monaten. Es wurde die Lungenfunktion, die Blutgasanalyse, die Diffusionskapazität sowie die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erfasst. Von den n=18 mit Ventilen versorgten Patienten konnte bei n=16 Follow up-Daten erhoben werden. Ein Patient entschied sich dazu, die Nachsorge an einem externen Haus fortzuführen, bei einem weiteren Patienten mussten die Ventile schon vor Ablauf der 3 Monate aufgrund eines Pneumothorax entfernt werden. Aufgrund eines Todesfalls fehlen die Follow up-Daten eines Patienten, dem Spiralen eingesetzt wurden. Von beiden Patienten, die mit der Vaporablation behandelt wurden, liegen Verlaufsdaten vor. Zur Veranschaulichung dient Abbildung 3-10.

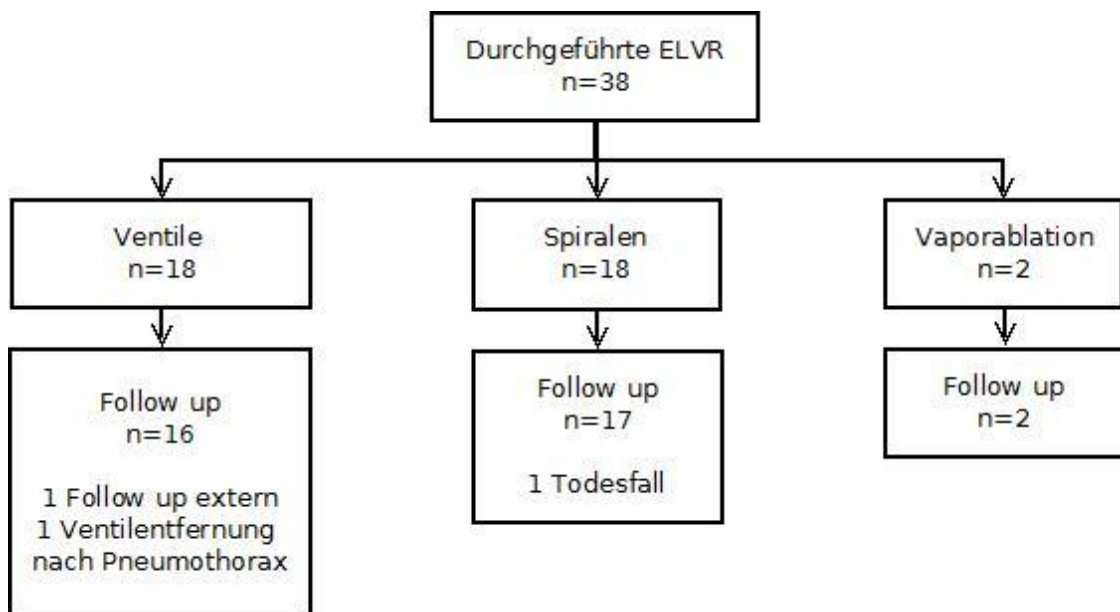


Abbildung 3-10: Überblick über die Erfassung von Follow-up-Daten.

3.6.2 Therapieerfolg der Ventile

Die Baseline- sowie Follow up-Werte für die Lungenfunktion, die Blutgasanalyse, die Diffusionskapazität sowie die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität der Patienten, die mit Ventilen versorgt wurden, sind in Tabelle 3-16 aufgeführt. Zur weiteren Veranschaulichung wurde die Differenz (Δ) zwischen Baseline und Follow up gebildet.

Die meisten der prä- und postinterventionell erhobenen Parameter unterschieden sich nicht signifikant. Die Vitalkapazität verbesserte sich im Mittel um $0,20\text{L} \pm 0,54\text{L}$. Die FEV_1 zeigte eine noch geringere Verbesserung von $0,03\text{L} \pm 0,30\text{L}$. Das Residualvolumen präsentierte die größte Veränderung mit einer mittleren Abnahme von $-0,45\text{L} \pm 0,94\text{L}$. Ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ konnte für den Kohlendioxidpartialdruck in der Blutgasanalyse mit einer Abnahme von $-2,59\text{mmHg} \pm 4,88\text{mmHg}$ (Wilcoxon-Test; $p=0,012$) und die Diffusionskapazität mit $0,55 \text{ mmol/min/kPa} \pm 0,67\text{mmol/min/kPa}$ (Wilcoxon-Test; $p=0,10$) nachgewiesen werden. Eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität zeigte sich im SGRQ mit einer Abnahme um ca. 12 Punkte (Wilcoxon Test; $p=0,049$).

Tabelle 3-16: Baseline- und Follow up-Werte der mit Ventilen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.

	Baseline ^a n=16	Follow up ^a n=16	Δ n=16	p-Wert
Lungenfunktion				
VCmax [L]	2,54 ± 0,70	2,74 ± 0,85	0,20 ± 0,54	0,175
VCmax%	67,63 ± 10,54	71,67 ± 15,09	4,05 ± 12,83	0,277
FVC [L]	2,30 ± 0,72	2,52 ± 0,94	0,22 ± 0,40	0,154
FVC%	61,91 ± 13,52	66,87 ± 16,10	4,96 ± 10,38	0,232
IC [L]	1,64 ± 0,54	1,82 ± 0,49	0,18 ± 0,46	0,230
IC%	64,39 ± 16,71	71,95 ± 18,47	7,55 ± 17,43	0,175
TLC [L]	8,24 ± 1,35	8,00 ± 1,35	-0,24 ± 0,66	0,093
TLC%	133,06 ± 14,36	128,65 ± 13,12	-4,41 ± 12,11	0,105
RV [L]	5,71 ± 0,93	5,26 ± 0,99	-0,45 ± 0,94	0,076
RV%	252,37 ± 35,66	231,88 ± 38,11	-20,49 ± 42,35	0,086
RV/TLC%	69,18 ± 5,12	66,66 ± 7,13	-2,51 ± 6,22	0,277
ITGV [L]	6,54 ± 1,07	6,17 ± 0,90	-0,37 ± 0,76	0,121
ITGV%	198,45 ± 26,25	187,23 ± 20,55	-11,21 ± 23,12	0,083
FEV1 [L]	1,05 ± 0,37	1,07 ± 0,36	0,03 ± 0,30	0,609
FEV1%	36,38 ± 9,97	38,09 ± 13,39	1,71 ± 10,62	0,562
FEV1/VC%	43,47 ± 6,68	43,07 ± 7,74	-0,39 ± 4,97	0,934
Raw [kPas/l]	0,74 ± 0,27	0,73 ± 0,24	-0,01 ± 0,19	0,858
Raw%	246,59 ± 89,21	244,47 ± 80,63	-2,12 ± 63,09	0,847
Blutgasanalyse				
pH	7,44 ± 0,03	7,44 ± 0,05	0,00 ± 0,05	0,796
PaO2 [mmHg]	64,93 ± 11,56	63,25 ± 10,55	-1,69 ± 11,82	0,762
PaCO2 [mmHg]	39,18 ± 5,61*	36,59 ± 5,05*	-2,59 ± 4,88	0,012
Diffusionskapazität				
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	2,48 ± 1,07*	3,03 ± 1,27*	0,55 ± 0,67	0,010
DLCO_SB%	26,95 ± 8,65*	32,97 ± 9,95*	6,02 ± 7,32	0,010
Leistungsfähigkeit & Lebensqualität				
6MWD [m]	315 ± 65,15	350,45 ± 101,75	35,45 ± 91,83	0,221
mMRC	3,08 ± 0,90	2,33 ± 1,37	-0,75 ± 1,06	0,063
SGRQ	64,59 ± 16,59*	52,66 ± 21,15*	-11,94 ± 17,61	0,049
BODE	5,60 ± 1,65	4,90 ± 1,66	-0,70 ± 1,57	0,285
CAT	22,50 ± 9,03	20,25 ± 7,92	-2,25 ± 7,61	0,577

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO2: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BODE: BODE-Index, Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"; CAT: COPD Assessment Test.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

*Es wurde ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ nachgewiesen.

3.6.3 Therapieerfolg der Spiralen

Die Baseline-, Follow up- und Differenzwerte (jeweils Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität, Leistungsfähigkeit und Lebensqualität) der Patienten, die mit Spiralen versorgt wurden, sind in Tabelle 3-17 aufgeführt.

Die Vitalkapazität verschlechterte sich nach der Implantation der Spiralen im Mittel um $-0,05\text{L} \pm 0,39\text{L}$. Auch die FEV_1 verschlechterte sich um $-0,02\text{L} \pm 0,11\text{L}$. Das Residualvolumen verbesserte sich um $-0,17\text{L} \pm 0,64\text{L}$. Ein signifikanter Unterschied zeigte sich für die Totale Lungkapazität. Sie reduzierte sich von $8,05\text{L} \pm 1,62\text{L}$ auf $7,82\text{L} \pm 1,61\text{L}$ (Wilcoxon Test; $p=0,031$).

Tabelle 3-17: Baseline- und Follow up-Werte der mit Spiralen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.

	Baseline ^a n=17	Follow up ^a n=17	Δ n=17	p-Wert
Lungenfunktion				
VCmax [L]	2,27 ± 0,65	2,22 ± 0,63	-0,05 ± 0,39	0,451
VCmax%	67,36 ± 11,37	64,69 ± 12,65	-2,66 ± 12,90	0,312
FVC [L]	1,99 ± 0,62	1,94 ± 0,67	-0,02 ± 0,56	0,730
FVC%	61,37 ± 11,89	59,36 ± 17,73	-1,54 ± 19,34	0,561
IC [L]	1,51 ± 0,58	1,46 ± 0,49	-0,05 ± 0,49	0,990
IC%	61,02 ± 15,19	56,96 ± 12,24	-4,06 ± 19,25	0,632
TLC [L]	8,05 ± 1,62*	7,82 ± 1,61*	-0,23 ± 0,37	0,031
TLC%	139,59 ± 14,58*	133,23 ± 17,72*	-6,36 ± 10,40	0,023
RV [L]	5,75 ± 1,17	5,58 ± 1,40	-0,17 ± 0,64	0,472
RV%	263,62 ± 42,6	250,77 ± 58,72	-12,85 ± 31,95	0,190
RV/TLC%	71,53 ± 5,18	70,87 ± 7,93	-0,66 ± 7,22	0,644
ITGV [L]	6,55 ± 1,33	6,37 ± 1,36	-0,18 ± 0,63	0,248
ITGV%	211,29 ± 26,73	203,21 ± 34,57	-8,09 ± 22,63	0,178
FEV1 [L]	0,88 ± 0,23	0,86 ± 0,21	-0,02 ± 0,11	0,352
FEV1%	34,29 ± 7,09	32,68 ± 6,25	-1,61 ± 5,65	0,300
FEV1/VC%	45,27 ± 6,1	46,08 ± 11,36	0,81 ± 10,93	0,712
Raw [kPas/l]	0,84 ± 0,39	0,76 ± 0,18	-0,07 ± 0,33	0,720
Raw%	278,98 ± 130,35	254,31 ± 58,61	-24,67 ± 108,34	0,644
Blutgasanalyse				
pH	7,44 ± 0,03	7,42 ± 0,03	-0,01 ± 0,03	0,163
PaO2 [mmHg]	64,12 ± 9,9	61,12 ± 8,21	-3,01 ± 13,68	0,579
PaCO2 [mmHg]	39,71 ± 5,66	42,42 ± 6,83	2,71 ± 5,24	0,057
Diffusionskapazität				
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	2,35 ± 0,64	2,24 ± 0,47	0,02 ± 0,52	0,711
DLCO_SB%	27,65 ± 5,13	26,28 ± 5,00	0,45 ± 5,93	0,742
Leistungsfähigkeit & Lebensqualität				
6MWD [m]	252,93 ± 82,11	284,00 ± 111,31	29,71 ± 121,01	0,281
mMRC	3,56 ± 0,73	3,06 ± 1,12	-0,40 ± 1,12	0,219
SGRQ	64,17 ± 12,62	63,89 ± 13,45	1,29 ± 10,39	0,720
BODE	6,73 ± 1,94	6,00 ± 1,93	-0,64 ± 2,02	0,336
CAT	25,07 ± 5,5	26,60 ± 4,36	1,00 ± 3,21	0,322

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO2: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BODE: BODE-Index, Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"; CAT: COPD Assessment Test.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

*Es wurde ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ nachgewiesen.

3.6.4 Follow up der Vaporablation

Die Erhebung der Follow up-Daten erfolgte bei beiden Patienten 6 Monate nach der Vaporablation. Auch hier wurden die Lungenfunktion, die Blutgasanalyse, die Diffusionskapazität sowie die Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erfasst. Aufgrund der geringen Patientenanzahl von n=2 wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet (s. Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Baseline- und Follow up-Werte der mit Vaporablation versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität.

	Baseline ^a n=2	Follow up ^a n=2	Δ n=2
Lungenfunktion			
VCmax [L]	2,01 ± 0,26	2,37 ± 0,43	0,36 ± 0,17
VCmax%	76,05 ± 0,07	89,60 ± 5,37	13,55 ± 5,30
FVC [L]	1,88 ± 0	2,26 ± 0,28	0,57 ± 0
FVC%	67,80 ± 0	89,35 ± 0,21	21,4 ± 0
IC [L]	1,81 ± 0,25	1,64 ± 0,09	-0,17 ± 0,34
IC%	95,85 ± 1,20	87,65 ± 15,20	-8,20 ± 16,40
TLC [L]	6,89 ± 0,75	6,64 ± 0,68	-0,25 ± 0,07
TLC%	147,40 ± 24,89	141,80 ± 22,77	-5,60 ± 2,12
RV [L]	4,89 ± 1,01	4,28 ± 1,10	-0,61 ± 0,08
RV%	261,20 ± 52,04	227,60 ± 58,27	-33,60 ± 6,22
RV/TLC%	70,51 ± 6,97	63,88 ± 10,09	-6,63 ± 3,12
ITGV [L]	5,09 ± 1,00	5,01 ± 0,59	-0,08 ± 0,41
ITGV%	194,55 ± 44,48	191,25 ± 28,78	-3,30 ± 15,70
FEV1 [L]	0,89 ± 0,19	1,14 ± 0,17	0,26 ± 0,02
FEV1%	41,20 ± 3,11	53,85 ± 0,35	12,65 ± 2,76
FEV1/VC%	48,56 ± 7,91	50,45 ± 1,10	1,89 ± 6,82
Raw [kPas/l]	0,58 ± 0,13	0,52 ± 0,14	-0,06 ± 0,01
Raw%	192,65 ± 45,75	173,40 ± 46,24	-19,25 ± 0,49
Blutgasanalyse			
pH	7,45 ± 0,01	7,44 ± 0,01	-0,01 ± 0,01
PaO2 [mmHg]	60,55 ± 7,85	65,30 ± 11,17	4,75 ± 3,32
PaCO2 [mmHg]	35,40 ± 2,40	33,70 ± 0,00	-1,70 ± 2,40
Diffusionskapazität			
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	2,04 ± 0,52	2,84 ± 0,40	0,80 ± 0,11
DLCO_SB%	28,00 ± 4,67	39,25 ± 2,47	11,25 ± 2,19
Leistungsfähigkeit & Lebensqualität			
6MWD [m]	282,50 ± 45,96	387,50 ± 88,39	105,00 ± 134,35
mMRC	2,00 ± 0,00	2,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00
SGRQ	59,72 ± 11,41	32,64 ± 2,30	-27,08 ± 13,70
BODE	4,50 ± 0,71	3,00 ± 0,00	-1,50 ± 0,71
CAT	21,50 ± 7,78	11,50 ± 10,61	-10,00 ± 2,83

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen;

FEV₁: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO₂: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO₂: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BODE: BODE-Index, Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"; CAT: COPD Assessment Test.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

3.6.5 Vergleich der Therapieerfolge mit Ventilen und Spiralen

Im Folgenden wurden die individuellen Änderungen unter den beiden Therapieverfahren mittels der Implantation von Ventilen beziehungsweise Spiralen verglichen. Hierzu wurden die Differenzwerte, die durch Subtraktion der postinterventionellen von den präinterventionellen Werten gebildet wurden, herangezogen und somit etwaige Unterschiede im Ausgangsniveau heraus gerechnet. Details sind in Tabelle 3-19 aufgeführt.

Im direkten Vergleich wird nochmals die Zu- und Abnahme der Vitalkapazität nach der Therapie mit Ventilen ($0,20\text{L} \pm 0,54\text{L}$) beziehungsweise Spiralen ($-0,05\text{L} \pm 0,39\text{L}$) deutlich. Auch die FEV₁ zeigte unter den Ventileinlage eine Verbesserung ($0,03\text{L} \pm 0,30\text{L}$) und unter der Spiraleinlage eine Verschlechterung ($-0,02\text{L} \pm 0,11\text{L}$). Bei beiden Therapieverfahren zeigten sich die deutlichsten Veränderungen beim Residualvolumen.

Ein signifikanter Unterschied zeigte sich bei der Veränderung des Kohlendioxidpartialdrucks. Er nahm bei den Patienten nach Ventil-Einlage um $-2,59\text{mmHg} \pm 4,88\text{mmHg}$ ab, nahm hingegen bei den Patienten nach Spiraleinlage um $2,71\text{mmHg} \pm 5,24\text{mmHg}$ zu (T-Test; $p=0,006$). Die gesundheitsbezogene Lebensqualität, welche durch den SGRQ erfasst wurde, zeigte einen annähernd signifikanten Unterschied (T-Test; $P=0,051$). Die Patienten gaben nach der endoskopischen Einlage von Ventilen im Mittel eine Verbesserung ($-11,94 \pm 17,61$), hingegen nach der Einlage von Spiralen eine Verschlechterung der Lebensqualität an ($1,29 \pm 10,39$).

Tabelle 3-19: Vergleich der Differenzwerte für Lungenfunktion, Blutgasanalyse, Diffusionskapazität und Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität der beiden Patientenkollektive, die mit Ventilen beziehungsweise Spiralen versorgt wurden.

	Δ Ventile ^a n=16	Δ Spiralen ^a n=17	p-Wert
Lungenfunktion			
VCmax [L]	0,20 ± 0,54	-0,05 ± 0,39	0,126
VCmax%	4,05 ± 12,83	-2,66 ± 12,90	0,151
FVC [L]	0,22 ± 0,40	-0,02 ± 0,56	0,265
FVC%	4,96 ± 10,38	-1,54 ± 19,34	0,342
IC [L]	0,18 ± 0,46	-0,05 ± 0,49	0,218
IC%	7,55 ± 17,43	-4,06 ± 19,25	0,118
TLC [L]	-0,24 ± 0,66	-0,23 ± 0,37	0,977
TLC%	-4,41 ± 12,11	-6,36 ± 10,40	0,621
RV [L]	-0,45 ± 0,94	-0,17 ± 0,64	0,333
RV%	-20,49 ± 42,35	-12,85 ± 31,95	0,562
RV/TLC%	-2,51 ± 6,22	-0,66 ± 7,22	0,446
ITGV [L]	-0,37 ± 0,76	-0,18 ± 0,63	0,459
ITGV%	-11,21 ± 23,12	-8,09 ± 22,63	0,702
FEV1 [L]	0,03 ± 0,30	-0,02 ± 0,11	0,537
FEV1%	1,71 ± 10,62	-1,61 ± 5,65	0,266
FEV1/VC%	-0,39 ± 4,97	0,81 ± 10,93	0,688
Raw [kPas/l]	-0,01 ± 0,19	-0,07 ± 0,33	0,491
Raw%	-2,12 ± 63,09	-24,67 ± 108,34	0,485
Blutgasanalyse			
pH	0,00 ± 0,05	-0,01 ± 0,03	0,330
PaO2 [mmHg]	-1,69 ± 11,82	-3,01 ± 13,68	0,774
PaCO2 [mmHg]	-2,59 ± 4,88*	2,71 ± 5,24*	0,006
Diffusionskapazität			
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	0,55 ± 0,67	0,02 ± 0,52	0,066
DLCO_SB%	6,02 ± 7,32	0,45 ± 5,93	0,086
Leistungsfähigkeit & Lebensqualität			
6MWD [m]	35,45 ± 91,83	29,71 ± 121,01	0,897
mMRC	-0,75 ± 1,06	-0,40 ± 1,12	0,416
SGRQ	-11,94 ± 17,61	1,29 ± 10,39	0,051
BODE	-0,70 ± 1,57	-0,64 ± 2,02	0,941
CAT	-2,25 ± 7,61	1,00 ± 3,21	0,191

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO2: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; BODE: BODE-Index, Kurzform für "body-mass index, airflow obstruction, dyspnea and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease"; CAT: COPD Assessment Test.

^a angegeben sind Mittelwert ± Standardabweichung.

*Es wurde ein signifikanter Unterschied mit $p < 0,05$ nachgewiesen.

3.6.6 Responderanalyse

Die gewonnenen Differenzwerte wurden nach dem Prinzip der „minimalen klinisch bedeutsamen Differenz“ [minimal clinically important difference (MCID)] ausgewertet, um das klinische Ansprechen der Patienten abzubilden.

Die Therapie mit Ventilen zeigte hier ein stärkeres klinisches Ansprechen als die Therapie mit Spiralen. Die FEV₁ konnte deutlich häufiger (38%) mit Ventilen als mit Spiralen (12%) klinisch bedeutsam verbessert werden. Die Vitalkapazität erreichte unter den Ventilen in doppelt so vielen Fällen die geforderte Verbesserung über 12%. Beide Therapien zeigten bei über der Hälfte der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung des Residualvolumens. Die Leistungsfähigkeit, repräsentiert durch die 6-MWD, verbesserte sich um ≥ 27 m bei 55% der mit Ventilen und bei 50% der mit Spiralen therapierten Patienten. Die Lebensqualität zeigte eine klinisch relevantere Verbesserung nach der Implantation von Ventilen.

Tabelle 3-20: Responderanalyse. Angegeben sind die Anzahl (n), die das Kriterium erfüllen/Anzahl (n) der erfassten Daten sowie der sich daraus ergebende prozentuale Anteil.

MCID-Kriterium	Gesamt n=35	Ventile n=16	Spiralen n=17	Vapor n=2
Δ FEV ₁ \geq 12% oder 100ml	10/35 29%	6/16 38%	2/17 12%	2/2 100%
Δ RV \geq -8% oder -400ml	21/35 60%	10/16 63%	9/17 53%	2/2 100%
Δ VCmax% $>$ 12%	7/34 21%	4/15 27%	2/17 12%	1/2 50%
Δ 6MWD \geq 27m	14/27 52%	6/11 55%	7/14 50%	1/2 50%
Δ mMRC \geq -1 Punkt	10/29 34%	6/12 50%	4/15 27%	0/2 0%
Δ SGRQ \geq -4 Einheiten	13/27 48%	6/10 60%	5/15 33%	2/2 100%
Δ CAT: \geq -2 Punkte	11/27 41%	6/12 50%	3/13 23%	2/2 100%

Abkürzungen: FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde; RV: Residualvolumen; VC: Vitalkapazität; 6MWD: 6-Minuten-Gehstrecke; mMRC: Modified Medical Research Council Dyspnoe Skala; SGRQ: St. George's Respiratory Questionnaire; CAT: COPD Assessment Test.

3.7 Behandlung mit Spiralen nach ineffektiver Ventilbehandlung

Die Tabelle 3-21 zeigt den Verlauf der Lungenfunktion, Blutgasanalyse und Diffusionskapazität der beiden Patienten, die nach einer ineffektiven Ventil-Behandlung Spiralen erhielten.

Tabelle 3-21: Differenzwerte der zunächst mit Ventilen und anschließend mit Spiralen versorgten Patienten mit Lungenfunktion, Blutgasanalyse und Diffusionskapazität.

	Patient 1		Patient 2	
	Δ Ventile	Δ Spiralen	Δ Ventile	Δ Spiralen
Lungenfunktion				
VCmax [L]	-0,43	-0,10	0,20	-0,23
VCmax%	-8,90	-2,00	4,60	-4,90
FVC [L]			-0,03	0,05
FVC%			-0,60	1,30
IC [L]	-0,25	-0,02	0,15	0,24
IC%	-7,70	-0,70	4,40	7,70
TLC [L]	-0,13	0,29	1,53	-0,54
TLC%	-2,80	3,80	21,30	-7,60
RV [L]	0,30	0,39	1,32	-0,31
RV%	11,80	17,10	52,80	-14,70
RV/TLC%	1,11	1,93	2,83	0,92
ITGV [L]	0,04	0,31	1,38	-0,78
ITGV%	-0,60	8,60	37,90	-22,00
FEV1 [L]	-0,48	0,06	0,06	-0,02
FEV1%	-12,60	1,60	2,00	-0,40
FEV1/VC%	-9,99	9,56	3,84	-2,02
Raw [kPas/l]	0,05	0,22	-0,27	-0,04
Raw%	16,70	73,40	-87,60	-14,40
Blutgasanalyse				
pH	0,00	0,04	-0,03	0,01
PaO2 [mmHg]	0,90	24,40	8,50	5,30
PaCO2 [mmHg]	-5,60	-0,20	-2,40	-5,00
Diffusionskapazität				
DLCO_SB [mmol/min/kPa]	0,28	-0,41	0,25	0,42
DLCO_SB%	2,30	-3,80	2,60	4,60

Abkürzungen: VCmax: maximale Vitalkapazität; FVC: forcierte Vitalkapazität; IC: Inspiratorische Kapazität; TLC: Totale Lungenkapazität; RV: Residualvolumen; ITGV: intrathorakales Gasvolumen; FEV1: Forciertes Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde; Raw: Atemwegswiderstand; PaO2: arterielle Sauerstoffpartialdruck; PaCO2: arterieller Kohlendioxidpartialdruck; DLCO_SB: pulmonale Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid

3.8 Komplikationen

Während des gesamten Zeitraumes wurden nur eingeschränkt Daten zu therapiebezogenen Komplikationen erfasst. Bei n=3 der mit Ventilen versorgten Patienten (16,6%) trat am Tag der Intervention ein Pneumothorax auf. Dieser wurde in allen drei Fällen mit einer Drainage versorgt, die 9, 12 beziehungsweise 22 Tage verblieb. Bei einem Patienten mussten die eingelegten Ventile nach sechs Tagen wegen persistierender

Luftleckage wieder entfernt werden, bei einem anderen Patienten erfolgte eine Thorakoskopie zur Stabilisierung des Pneumothorax.

Es kam zu einer reanimationspflichtigen Situation bei einer Chartis-Messung mit Todesfall.

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

Die ELVR stellt eine neuartige Behandlungsmethode für die Reduktion der Hyperinflation bei COPD-Patienten mit schwerem Emphysem dar, mit der große Erwartungen verbunden werden. Bisher wurde jedoch zu wenig beleuchtet, wie viele Emphysem-Patienten tatsächlich für eine ELVR in Frage kommen. Die retrospektive Auswertung der von uns erhobenen „real life“ Daten von insgesamt 138 Patienten spiegelt die Realität der alltäglichen medizinischen Versorgung von fortgeschrittenen COPD-Patienten mit ELVR-Verfahren an den Asklepios-Fachkliniken München Gauting wider. Es konnte deutlich gezeigt werden, dass nur etwa ein Viertel der Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem, die an ein spezialisiertes Behandlungszentrum überwiesen werden, tatsächlich einer endoskopischen Behandlung zugeführt werden können.

Eine Mehrheit von etwa einem Drittel der Patienten konnte aufgrund einer für die ELVR ungeeigneten Emphysem-Morphologie nicht endoskopisch therapiert werden. Die zweithäufigste Kontraindikation „Aktive Raucher“ und die dritthäufigste „Lungenfunktion außerhalb des therapeutischen Fensters“ folgten mit großem Abstand.

4.2 Patientenkollektiv

Die von uns rekrutierten Patientenkollektive waren in Hinblick auf ihre demographischen Charakteristika und Baseline-Werte gut vergleichbar. Sie ähnelten denen anderer Studien [46, 50, 53, 98]. Die Mittelwerte \pm Standardabweichung für FEV₁, RV, RV/TLC, TLC und VC verdeutlichen, dass im Durchschnitt eine schwere Obstruktion und eine deutliche Lungenüberblähung vorlagen und das Gesamtkollektiv im Hinblick auf die Lungenfunktionswerte im „therapeutischen Fenster“ (s. Tabelle 2-2) lag.

Lediglich der CO₂-Partialdruck war signifikant höher im Kollektiv „ELVR nicht möglich“. Dies liegt darin begründet, dass eine unbehandelte Hyperkapnie als Ausschlusskriterium für eine ELVR angesehen wird (s. Tabelle 2-2). Somit führte die Selektion der Patienten zu diesem einzigen signifikanten Unterschied.

Etwa 80% der rekrutierten Patienten wurden von niedergelassenen Pneumologen gezielt zur Evaluation für die ELVR überwiesen. Hier zeigte sich, dass ca. ein Viertel schon vorab durch Erhebung des Raucherstatus sowie Durchführung der Lungenfunktion mit Blutgasanalyse durch den überweisenden Facharzt hätte ausgeschlossen wer-

den können. Eine bessere Patientenselektion vorab wäre für die Zukunft erstrebenswert, zum Beispiel durch eine bessere Kommunikation der Auswahlkriterien an die Einweiser. Zusätzlich könnten eine Abfrage der Kriterien und das Anfordern von Vorbefunden bei Anmeldung der Patienten dazu beitragen.

Die retrospektive Auswertung zeigte, dass aus unserem Gesamtkollektiv aller zugewiesenen Patienten letztlich nur etwa ein Viertel endoskopisch behandelt werden konnte. Ähnliche Auswertungen aus der klinischen Routine finden sich in der Literatur bisher nicht. Unser Ergebnis korreliert aber gut mit den großen randomisierten, kontrollierten Studien auf diesem Gebiet. Hier wurden etwa 10% bis maximal 52% aller rekrutierten Patienten letztlich in die Studien eingeschlossen und für die ELVR als geeignet eingestuft (s. Tabelle 4-1). Unser Ergebnis findet vor allem Bestätigung in der aktuellen LIBERATE-Studie, die erstmals Kontraindikationen einer ELVR mit EBV genauer beleuchtet [98]. Die Kollegen des STELVIO Trials stuften sogar nur 10% der rekrutierten Patienten als geeignet ein [48]. Dies könnte unter anderem darin begründet sein, dass es hier ebenfalls um einen real life trail handelt. Einige Studien geben nicht alle ursprünglich gescreenten, sondern alle für die Studie bereits als geeignet eingestuft Patienten als Gesamtkollektiv an. Dies führt natürlich zu unterschiedlichen Ausgangssituationen und in diesen Studien zu einem wesentlich höheren Anteil an eingeschlossenen Patienten und sollte einschränkend betont werden.

Tabelle 4-1: Anteil an eingeschlossenen Patienten einzelner Studien

Studie	Methode	Eingeschlossene Patienten/ gescreente Patienten
BeLieVeR Hifi Study [49]	Ventile	50/104 (48%)*
STELVIO Trial [48]	Ventile	68/680 (10%)
IMPACT Study [53]	Ventile	93/183 (51%)*
TRANSFORM Study [50]	Ventile	97/273 (36%)
STEP UP Trial [65]	Vapor Ablation	70/134 (52%)
RENEW Randomized Clinical Trial [59]	Spiralen	315/685 (46%)*
LIBERATE Study [98]	Ventile	190/909 (21%)

* Kollektiv nach bereits erfolgter Eignungsprüfung für die Studie

4.3 Kontraindikationen für eine ELVR

Wir etablierten insgesamt elf Kontraindikationen für eine ELVR. Es zeigte sich, dass mehr als ein Drittel der Patienten aufgrund ihrer Emphysemmorphologie ungeeignet war. Diese Beobachtung ist besonders entscheidend, als dies ein Kriterium darstellt, welches nicht modifizierbar ist. Criner et al. sind bisher die einzigen, die ebenfalls auf

die Emphysemmorphologie genauer eingegangen sind. Zu den Ausschlusskriterien zählten eine parenchymale Destruktion über 75%. Dieses Merkmal korreliert mit unserem Ausschlusskriterium eines schweren homogenen Emphysems mit wenig Restparenchym. Eine weitere Übereinstimmung ist das Vorhandensein von großen Bullae. Narbige Schrumpfung und pleuropulmonale Adhäsionen, die in unserer Auswertung den größten Anteil der aufgrund ihrer Emphysemmorphologie ungeeigneten Patienten ausmachten, wurden nicht erwähnt [98]. Davey et al. schlossen über die Hälfte der rekrutierten Patienten aus der Studie aus. Darunter wiederum ebenfalls über die Hälfte aufgrund der Emphysemmorphologie [49].

In unserem Patientenkollektiv wurde kein Patient aufgrund eines zu geringen Emphysems ausgeschlossen. Somit ist davon auszugehen, dass die klinische und subjektive Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit der anatomischen Ausprägung übereinstimmt.

Die zweithäufigste Kontraindikation für eine ELVR stellte der aktive Raucherstatus dar. Die weitere Evaluation zeigte, dass über 80% dieser Patienten grundsätzlich für eine ELVR in Frage kommen würden. Durch eine erfolgreiche Raucherentwöhnung konnten wir letztlich bei 13,3% eine ELVR durchführen. Dies zeigt, dass grundsätzlich aktive Raucher ebenfalls evaluiert und ihnen die Möglichkeit einer ELVR in Aussicht gestellt werden sollte, um die Motivation für eine Raucherentwöhnung zu steigern. Die RCT's machen hierzu keine Angaben oder dokumentieren im Vergleich eine deutlich geringere Anzahl an aktiven Rauchern [53, 98]. Dies könnte zum Teil in der bereits erwähnten Vorselektion des Gesamtkollektivs begründet sein.

Eine häufig zum Tragen kommende Kontraindikation war eine Lungenfunktion außerhalb des therapeutischen Fensters (Tabelle 2-2). Unsere Daten sind mit den RCT's gut vergleichbar, da bezüglich der Lungenfunktion ähnliche Ein-/Ausschlusskriterien gewählt wurden. Es wird ein ähnlich großer Patientenanteil von im Durchschnitt rund 10% aufgrund der Lungenfunktion ausgeschlossen [49, 50, 53, 98]. Diese Angabe entspricht den Emphysem-Patienten, die noch eine zu gute Lungenfunktion haben oder funktionell bereits so stark eingeschränkt sind, dass eine ELVR nicht mehr mit akzeptablem Risiko durchgeführt werden kann.

Nur ein kleiner Anteil von Patienten in unserer Untersuchung konnte aufgrund von Komorbiditäten nicht endoskopisch therapiert werden. Dies entspricht den Angaben von Valipour et al. [53]. Die LIBERATE-Studie schloss hingegen insgesamt ein Fünftel wegen ihrer medizinischen Historie, Alter, BMI oder Rauchervorgeschichte aus [98]. Einschränkend sollte erwähnt werden, dass wir die Komorbiditäten nicht im Detail festgehalten haben und dieser Aspekt insgesamt schlecht zu vergleichen ist, da auch die Studien hier keine detaillierten Informationen angeben.

Eine weitere Kontraindikation stellten tumorverdächtige Befunde in der HR-CT dar. Insgesamt konnten daher 6% unseres Patientenkollektivs nicht einer ELVR zugeführt werden. Die IMPACT-Studie gibt hier mit 5,5% aller ausgeschlossenen Patienten ganz

ähnliche Häufigkeiten von Patienten mit Raumforderung oder maligner Erkrankung an [53]. Im Verlauf stellte sich bei 2,2% des Gesamtkollektivs die Erstdiagnose eines Lungenkarzinoms heraus. Das CT-Screening zur ELVR könnte somit als Lungenkrebs-Screening im kleinen Stil angesehen werden. Im Vergleich detektierte der „National Lung Screening Trial“ (NLST), durchgeführt mit low-dose CT, 3,6% bestätigte Lungenkarzinome im Hochrisiko-Patientenkollektiv [99].

Zusammenfassend sollte betont werden, dass wir in unserer retrospektiven Analyse erstmals den Schwerpunkt auf die Kontraindikationen einer ELVR gelegt haben. Wir wollten untersuchen, welche prozentualen Anteile an COPD-Patienten mit Emphysem aus welchen Gründen nicht endoskopisch therapiert werden können. Dies beleuchten wir erstmals im Detail und in einer den klinischen Alltag repräsentierenden Weise. In den bisher veröffentlichten Studien findet man ähnliche Angaben in Form ihrer Ausschlusskriterien und der Selektion studiengeeigneter Patienten. Die Ausschlusskriterien werden meist nur zusammenfassend im Anhang der Studien angeben. Es wird selten auf Details eingegangen. Die Vergleichsmöglichkeiten sind eingeschränkt, da die Ausschlusskriterien dazu dienen, ein homogenes, studiengeeignetes Patientenkollektiv und nicht alle mit einer ELVR therapierbaren Patienten zu erfassen. Es ist somit schwierig hier exakte Vergleiche zu ziehen. Wenn man diese Einschränkungen bedenkt, zeigt der Vergleich dennoch, dass ganz ähnliche Kontraindikationen und sogar prozentuale Anteile an studienungeigneter und somit ELVR-ungeigneter Patienten auftreten.

Unsere Studie gibt einen Einblick, welcher Anteil mit der Indikation „ELVR“ an das spezialisierte Behandlungszentrum überwiesener Patienten tatsächlich einer endoskopischen Therapie zugeführt werden kann. Zwei Einschränkungen sind dabei zu machen: zum einen handelt es sich um Single-Center-Daten, die die klinische Erfahrung und Vorgehensweise an den Asklepios-Fachkliniken widerspiegeln. Es wäre möglich, dass es an anderen spezialisierten Behandlungszentren zu abweichenden Ergebnissen kommt. Zum anderen sind die Daten in der historischen Situation der Jahre 2014 bis 2015 erhoben worden. Das klinische Feld der ELVR hat sich zwischenzeitlich weiterentwickelt. Es bleibt abzuwarten, ob diese Entwicklungen Therapiechancen für einen größeren Anteil an Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem ermöglichen.

4.4 Follow up-Werte, Therapieerfolg und Responderanalyse

Die Follow up-Daten beziehen sich lediglich auf das Viertel unseres Gesamtkollektivs, das endoskopisch therapiert wurde. Von den für die ELVR ungeeigneten Patienten existieren keine systematischen Verlaufsdaten. Diese Daten sind in keiner Weise geeignet, die Effektivität der eingesetzten endoskopischen Methoden zu beweisen oder zu widerlegen. Die statistische Analyse dieser Daten und die erreichten

Signifikanzniveaus dürfen daher nicht überinterpretiert werden. Die Daten werden von uns dennoch berichtet, um ein Licht auf Responderraten und Ausmaß des klinischen Effektes zu werfen. Tatsächlich ist nur ein kleiner Anteil an fortgeschrittenen Emphysem-Patienten für die ELVR geeignet und wiederum nur eine Untergruppe dieser Patienten darf schließlich als Responder angesehen werden.

Der Vergleich der prä- und postinterventionell erhobenen Parameter erreichte in unserem kleinen Kollektiv für die Ventile sowie Spiralen kaum das Signifikanzniveau. Die Implantation von Ventilen führte zu einer durchschnittlichen Verbesserung der VC, FEV₁ und RV. Nach Spiralimplantation nahmen die postinterventionellen Werte für die VC und FEV₁ sogar eher leicht ab. Lediglich das RV verbesserte sich im Durchschnitt leichtgradig.

Da wir den Therapieerfolg nicht nur unter dem Gesichtspunkt von statistischer Signifikanz beurteilen wollten, führten wir mit unseren Ergebnissen eine Responderanalyse anhand der MCID-Kriterien durch. Ziel war es, die klinische Relevanz der erreichten Effekte abzubilden. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die Erhebung der Follow up-Daten für die Leistungsfähigkeit in Form des 6-MWD und der Lebensqualität anhand von mMRC, SGRQ und CAT nicht systematisch bei allen Patienten erhoben worden war.

Die Responderanalyse der mit Ventilen versorgten Patienten ergab vorrangig eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität, weniger der FEV₁ und VC. Der Vergleich unserer Ergebnisse mit denen der RCT's zeigt, dass diese im Durchschnitt eine merklich größere Verbesserung der FEV₁ nach EBV-Implantation erzielten. Dies zeigt sich vor allem im Vergleich zu den Studien, die die Wirksamkeit von EBV bei heterogenem Emphysem untersuchten [48-50, 98]. Gut vergleichbare Ergebnisse zeigt hingegen die IMPACT-Studie, die die Wirksamkeit der EBV bei homogenem Emphysem untersucht hat [53]. Eine Begründung für diese Beobachtung könnte somit in der Selektion der Patientenkollektive zu finden sein. Die Ein- und Ausschlusskriterien der RCT's führen zu einer höheren Selektion, als sie im klinischen Alltag und somit in unserer Studie stattgefunden hat. Es ist davon auszugehen, dass unser Patientenkollektiv heterogener war, beispielsweise bezüglich der Emphysemverteilung.

Die Responderanalyse der mit Spiralen versorgten Patienten zeigt im Vergleich zu den Ventilen ein geringeres klinisches Ansprechen. Die Patienten profitierten vor allem in der Abnahme des Residualvolumens und der Steigerung der Gehstrecke im 6-MWD. Studien, die die Effektivität von LVRC untersuchten, zeigten ebenfalls, dass klinisch relevante Verbesserungen seltener erzielt werden konnten als mit EBV [58, 59].

Aussagen über das klinische Ansprechen nach Vapor-Ablation können aufgrund der geringen Fallzahl nicht getroffen werden.

Der direkte Vergleich der Follow up-Werte nach endoskopischer Ventil- bzw. Spiral-Implantation zeigt tendenziell eine höhere Effektivität der Ventilbehandlung. Der Un-

terschied erreicht jedoch nicht das Signifikanzniveau. In der Responderanalyse zeichnen sich die Unterscheide jedoch etwas deutlicher ab. Die Ventile zeigten in der Veränderung der Lungenfunktion und auch in der Leistungsfähigkeit sowie Lebensqualität deutlich häufiger eine klinisch relevante Verbesserung. Entsprechend den MCID-Kriterien wiesen die Ventile beispielsweise bezüglich der FEV_1 die dreifache und bezüglich der VC die doppelte Responderrate auf. Dies spiegelt sich dementsprechend auch in den Angaben der Patienten bezüglich ihrer Lebensqualität im mMRC, SGRQ und CAT wider. Der Beweis für die Überlegenheit einer Methode darf aber aus unseren Daten nicht abgeleitet werden. Außerdem sind die Methoden aufgrund unterschiedlicher Selektionskriterien nicht einfach austauschbar. Ventile kommen ausschließlich bei Patienten mit negativer Kollateralventilation im Ziellappen zum Einsatz, während Spiralen eher bei Patienten gewählt werden, die diese Voraussetzung nicht erfüllen.

5 Ausblick

Mit unseren Daten konnten wir aufzeigen, dass die Methoden der ELVR im klinischen Alltag nur für ausgewählte Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem in Frage kommen und dass wiederum nur ein gewisser Anteil dieser Patienten bezüglich der klinischen Relevanz als Responder anzusehen ist. Möglicherweise liegt die Effektivität in einem Kollektiv der klinischen Routine auch etwas unter der Effektivität in kontrollierten klinischen Studien.

Die anfänglich überschwängliche Bewertung der neuen endoskopischen Behandlungsmethoden in einem Feld mit großem klinischem Bedarf weicht zunehmend einer realistischen Einschätzung des tatsächlichen Potentials. Wir befinden uns in einer wichtigen Konsolidierungsphase bezüglich der wissenschaftlichen Einschätzung der neuen Techniken. Dies erscheint eine unabdingbare Voraussetzung für die langfristige Etablierung.

Das klinische Feld der ELVR hat sich zwischenzeitlich weiterentwickelt. Beispielsweise ist die Vaporablation mittlerweile in niederschweligen Registerstudien leichter verfügbar, während die Bedeutung der Spiralen aufgrund mäßiger Effektivitätsdaten in randomisierten, kontrollierten Studien eher zurückgeht. Die aufgrund hoher Toxizität zeitweise ausgesetzte Instillation von Polymerschaum zur Volumenreduktion wurde bezüglich ihres Toxizitätsprofils weiterentwickelt und steht vor einem erneuten Einsatz in klinischen Studien. Die Forderung nach einer Therapieentscheidung in Emphysem-Boards bringt die Thorax-Chirurgie wieder mehr ins Spiel und es ist ein Trend zu verzeichnen, die chirurgische Lungenvolumenreduktion vermehrt zu berücksichtigen. Auch neue, alternative Methoden, wie die selektive Lungendenerverung (bronchoskopische Ablation vagaler Nervenfasern an den Hili mit einem spezialisierten Radiofrequenzkatheter) befinden sich mittlerweile in fortgeschrittenen klinischen Entwicklungsstadien [100]. Es bleibt abzuwarten, ob diese Entwicklungen Spektrum und Anteil der endoskopisch therapierbaren Emphysempatienten verändern können.

Um in der Zukunft Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem verschiedene Therapieoptionen anbieten zu können, sind weitere Studien notwendig. Der Wirkungsmechanismus der einzelnen Methoden muss besser verstanden, das langfristige Therapieansprechen verfolgt, prädiktive Faktoren über das Therapieansprechen erkannt und dementsprechend die Patientenselektion verbessert werden.

6 Zusammenfassung

Die COPD ist eine schwere, unaufhaltsam voranschreitende Lungenerkrankung. Im Jahre 2002 war sie die fünfthäufigste Todesursache. Die bisherigen konservativen Therapieansätze führen in fortgeschrittenen Erkrankungsstadien häufig nur zu einer unbefriedigenden Verbesserung der Lebensqualität. Daher wurden in den letzten Jahren minimalinvasive, endoskopische Therapien entwickelt. Hierzu zählen die endobronchialen Ventile und Spiralen sowie die thermische Vaporablation. Durch die Reduktion von überblähten Lungenarealen mit geringer Funktion soll die gesamte Atemleistung der Lunge verbessert werden.

Ziel der durchgeführten Arbeit ist es, die Realität der alltäglichen medizinischen Versorgung von fortgeschrittenen COPD-Patienten mit endoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren (ELVR) aufzuzeigen. Die von uns erfassten „real life“ Daten sollen Aufschluss darüber geben, welcher Anteil von Emphysem-Patienten tatsächlich einer endoskopischen Behandlung zugeführt werden kann und ein qualitatives und quantitatives Bild darüber liefern, welche Gründe eine endoskopische Behandlung verhindern können.

Hierfür wurden 138 Patienten mit der Diagnose COPD/Emphysem im spezialisierten Behandlungszentrum der Asklepios Fachkliniken Gauting retrospektiv erfasst. Es wurden insgesamt 38 Patienten (27,5%) mit einer ELVR behandelt, für 100 Patienten (72,5%) konnte keine ELVR empfohlen werden. Die Auswertung der ausschlaggebenden Kontraindikation zeigte, dass die Mehrheit (34%) aufgrund ihrer Emphysem-Morphologie nicht für eine ELVR geeignet war. Die zweithäufigste Kontraindikation „Aktive Raucher“ mit 16% und die dritthäufigste „Lungenfunktion außerhalb des therapeutischen Fensters“ mit 9% folgten mit großem Abstand.

Mit unseren Daten konnten wir aufzeigen, dass die Methoden der ELVR im klinischen Alltag nur für ausgewählte Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem in Frage kommen.

Literaturverzeichnis

1. Vogelmeier, C., et al., [*Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin*]. *Pneumologie*, 2007. **61**(5): p. e1-40.
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD), *From the Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD*. [updated 2018]: Available from: <http://www.goldcopd.org/>.
3. Celli, B.R., et al., *An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Research questions in chronic obstructive pulmonary disease*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015. **191**(7): p. e4-e27.
4. Boston University School of Public Health. *Bronchiole*. April 21, 2017 December 27, 2018]; Available from: <http://sphweb.bumc.bu.edu/otlt/MPH-Modules/PH/RespiratoryHealth/RespiratoryHealth3.html>.
5. Weder, W. *Lung volume reduction surgery in patients with COPD*. 2010 December 27, 2018]; Available from: <http://www.toraks.org.tr/uploadFiles/book/file/2422011175739-154161.pdf>.
6. Buist, A.S., W.M. Vollmer, and M.A. McBurnie, *Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative*. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2008. **12**(7): p. 703-8.
7. Halbert, R.J., et al., *Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis*. *Eur Respir J*, 2006. **28**(3): p. 523-32.
8. van den Boom, G., et al., *Active Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma in the General Population*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998. **158**(6): p. 1730-1738.
9. Kohansal, R., et al., *The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **180**(1): p. 3-10.
10. Feenstra, T.L., et al., *The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease: a model analysis in the Netherlands*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001. **164**(4): p. 590-6.
11. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. *PLoS Med*, 2006. **3**(11): p. e442.
12. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. *Lancet*, 2007. **370**(9589): p. 741-50.
13. Celli, B.R., et al., *Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *Am J Med*, 2005. **118**(12): p. 1364-72.
14. Blanc, P.D., et al., *Occupational exposures and the risk of COPD: dusty trades revisited*. *Thorax*, 2009. **64**(1): p. 6-12.

15. Abbey, D.E., et al., *Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(1): p. 289-98.
16. Ackermann-Lieblich, U., et al., *Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(1): p. 122-9.
17. Downs, S.H., et al., *Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function*. N Engl J Med, 2007. **357**(23): p. 2338-47.
18. Retamales, I., et al., *Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(3): p. 469-73.
19. Hogg, J.C., et al., *The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2004. **350**(26): p. 2645-53.
20. Brusselle, G.G., G.F. Joos, and K.R. Bracke, *New insights into the immunology of chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2011. **378**(9795): p. 1015-26.
21. Spurzem, J.R. and S.I. Rennard, *Pathogenesis of COPD*. Semin Respir Crit Care Med, 2005. **26**(2): p. 142-53.
22. Mead, J., et al., *Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow*. J Appl Physiol, 1967. **22**(1): p. 95-108.
23. Hogg, J.C., *Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2004. **364**(9435): p. 709-21.
24. Hogg, J.C. and W. Timens, *The pathology of chronic obstructive pulmonary disease*. Annu Rev Pathol, 2009. **4**: p. 435-59.
25. Barnes, P.J., *Chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(4): p. 269-80.
26. *Terminology, Definitions, and Classification of Chronic Pulmonary Emphysema and Related Conditions: A Report of the Conclusions of a Ciba Guest Symposium*. Thorax, 1959. **14**(4): p. 286-299.
27. Snider, G.L., et al., *The Definition of Emphysema*. American Review of Respiratory Disease, 1985. **132**(1): p. 182-185.
28. Pauwels, R.A., et al., *Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(5): p. 1256-76.
29. O'Donnell, D.E., et al., *Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD*. Eur Respir J, 2004. **23**(6): p. 832-40.
30. O'Donnell, D.E., et al., *Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD*. Chest, 2006. **130**(3): p. 647-56.

31. Rice, K.L., et al., *Withdrawal of chronic systemic corticosteroids in patients with COPD: a randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **162**(1): p. 174-8.
32. Burge, P.S., et al., *Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial*. BMJ, 2000. **320**(7245): p. 1297-303.
33. Pauwels, R.A., et al., *Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. N Engl J Med, 1999. **340**(25): p. 1948-53.
34. Vestbo, J., et al., *Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomised controlled trial*. Lancet, 1999. **353**(9167): p. 1819-23.
35. *Effect of inhaled triamcinolone on the decline in pulmonary function in chronic obstructive pulmonary disease*. N Engl J Med, 2000. **343**(26): p. 1902-9.
36. Magnussen, H., et al., [*Guidelines to long-term oxygen therapy*]. Pneumologie, 2001. **55**(10): p. 454-64.
37. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party*. Lancet, 1981. **1**(8222): p. 681-6.
38. *Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group*. Ann Intern Med, 1980. **93**(3): p. 391-8.
39. Spruit, M.A., et al., *An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **188**(8): p. e13-64.
40. Fessler, H.E. and S. Permutt, *Lung volume reduction surgery and airflow limitation*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(3 Pt 1): p. 715-22.
41. Uniklinikum Saarland. *Lungenvolumenreduktion*. 2015, July 16; Available from: http://www.uniklinikum-saarland.de/einrichtungen/kliniken_institute/medizinische_kliniken/innere_medizin/v/patienten_informationen/lungenvolumenreduktion/.
42. Brantigan, O.C. and E. Mueller, *Surgical treatment of pulmonary emphysema*. Am Surg, 1957. **23**(9): p. 789-804.
43. Cooper, J.D., et al., *Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **112**(5): p. 1319-29; discussion 1329-30.
44. Fishman, A., et al., *A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. N Engl J Med, 2003. **348**(21): p. 2059-73.
45. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F. Herth, *Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review*. Dtsch Arztebl Int, 2014. **111**(49): p. 827-33.

46. Sciruba, F.C., et al., *A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema*. N Engl J Med, 2010. **363**(13): p. 1233-44.
47. Herth, F.J., et al., *Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort*. Eur Respir J, 2012. **39**(6): p. 1334-42.
48. Klooster, K., et al., *Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation*. N Engl J Med, 2015. **373**(24): p. 2325-35.
49. Davey, C., et al., *Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi study): a randomised controlled trial*. Lancet, 2015.
50. Kemp, S.V., et al., *A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM)*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **196**(12): p. 1535-1543.
51. Venuta, F., et al., *Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction in patients with emphysema*. Eur Respir J, 2012. **39**(5): p. 1084-9.
52. Argula, R.G., et al., *Baseline regional perfusion impacts exercise response to endobronchial valve therapy in advanced pulmonary emphysema*. Chest, 2013. **144**(5): p. 1578-86.
53. Valipour, A., et al., *Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2016. **194**(9): p. 1073-1082.
54. Deslee, G., et al., *Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial*. Thorax, 2014. **69**(11): p. 980-6.
55. Shah, P.L., et al., *Endobronchial coils for the treatment of severe emphysema with hyperinflation (RESET): a randomised controlled trial*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(3): p. 233-40.
56. Klooster, K., et al., *Lung volume reduction coil treatment in chronic obstructive pulmonary disease patients with homogeneous emphysema: a prospective feasibility trial*. Respiration, 2014. **88**(2): p. 116-25.
57. Slebos, D.J., et al., *Bronchoscopic Coil Treatment for Patients with Severe Emphysema: A Meta-Analysis*. Respiration, 2015. **90**(2): p. 136-45.
58. Deslee, G., et al., *Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. **315**(2): p. 175-84.
59. Sciruba, F.C., et al., *Effect of Endobronchial Coils vs Usual Care on Exercise Tolerance in Patients With Severe Emphysema: The RENEW Randomized Clinical Trial*. Jama, 2016. **315**(20): p. 2178-89.
60. Hartman, J.E., et al., *Long-term follow-up after bronchoscopic lung volume reduction treatment with coils in patients with severe emphysema*. Respirology, 2015. **20**(2): p. 319-26.
61. Gompelmann, D., et al., *The localized inflammatory response to bronchoscopic thermal vapor ablation*. Respiration, 2013. **86**(4): p. 324-31.

62. Gompelmann, D., et al., *Efficacy of bronchoscopic thermal vapor ablation and lobar fissure completeness in patients with heterogeneous emphysema*. Respiration, 2012. **83**(5): p. 400-6.
63. Snell, G., et al., *Bronchoscopic thermal vapour ablation therapy in the management of heterogeneous emphysema*. Eur Respir J, 2012. **39**(6): p. 1326-33.
64. Valipour, A., et al., *Design of the randomized, controlled sequential staged treatment of emphysema with upper lobe predominance (STEP-UP) study*. BMC Pulm Med, 2014. **14**: p. 190.
65. Herth, F.J., et al., *Segmental volume reduction using thermal vapour ablation in patients with severe emphysema: 6-month results of the multicentre, parallel-group, open-label, randomised controlled STEP-UP trial*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(3): p. 185-93.
66. Shah, P.L., et al., *Thermal vapour ablation to reduce segmental volume in patients with severe emphysema: STEP-UP 12 month results*. Lancet Respir Med, 2016. **4**(9): p. e44-e45.
67. Macklem, P.T., *Collateral ventilation*. N Engl J Med, 1978. **298**(1): p. 49-50.
68. Gompelmann, D., R. Eberhardt, and F.J. Herth, *Collateral ventilation*. Respiration, 2013. **85**(6): p. 515-20.
69. Kohn, H.N., *Zur Histologie des indurirenden fibrinösen Pneumonia*. Munch Med Wochenschr, 1893. **40**: p. 42-45.
70. Lambert, M.W., *Accessory bronchiolealveolar communications*. J Pathol Bacteriol, 1955. **70**(2): p. 311-4.
71. Andersen, J.B. and W. Jespersen, *Demonstration of intersegmental respiratory bronchioles in normal human lungs*. Eur J Respir Dis, 1980. **61**(6): p. 337-41.
72. Higuchi, T., et al., *Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema*. Thorax, 2006. **61**(5): p. 409-13.
73. Herth, F.J., et al., *Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment*. Eur Respir J, 2013. **41**(2): p. 302-8.
74. Gesierich, W., *Endoskopische Lungenvolumenreduktion: für ausgewählte Patienten eine Option*. Pneumo News (2015), 2015. **7**: p. 37.
75. Kabisch, M., et al., *Randomisierte kontrollierte Studien: Teil 17 der Serie zur Bewertung wissenschaftlicher Publikationen*. Dtsch Arztebl International, 2011. **108**(39): p. 663-8.
76. Akobeng, A.K., *Understanding randomised controlled trials*. Archives of Disease in Childhood, 2005. **90**(8): p. 840-844.
77. Travers, J., et al., *External validity of randomized controlled trials in COPD*. Respir Med, 2007. **101**(6): p. 1313-20.
78. Willich, S.N., *Randomisierte kontrollierte Studien: Pragmatische Ansätze erforderlich*. Dtsch Arztebl International, 2006. **103**(39): p. 2524-.

79. Price, D., et al., *Complementing the randomized controlled trial evidence base. Evolution not revolution.* Ann Am Thorac Soc, 2014. **11 Suppl 2**: p. S92-8.
80. Miller, M.R., et al., *Standardisation of spirometry.* Eur Respir J, 2005. **26**(2): p. 319-38.
81. Wanger, J., et al., *Standardisation of the measurement of lung volumes.* Eur Respir J, 2005. **26**(3): p. 511-22.
82. *ATS statement: guidelines for the six-minute walk test.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(1): p. 111-7.
83. Mahler, D.A., et al., *The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes.* Chest, 1984. **85**(6): p. 751-8.
84. Jones, P.W., et al., *A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire.* Am Rev Respir Dis, 1992. **145**(6): p. 1321-7.
85. Jones, P.W., et al., *Development and first validation of the COPD Assessment Test.* Eur Respir J, 2009. **34**(3): p. 648-54.
86. Celli, B.R., et al., *The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease.* N Engl J Med, 2004. **350**(10): p. 1005-12.
87. Gesierich, W., et al., *Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment.* European Respiratory Journal, 2016. **47**(6): p. 1657-1667.
88. Mineshita, M. and D.J. Slebos, *Bronchoscopic interventions for chronic obstructive pulmonary disease.* Respirology, 2014. **19**(8): p. 1126-37.
89. Strange, C., et al., *Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction.* BMC Pulm Med, 2007. **7**: p. 10.
90. Herth, F.J., et al., *Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation.* Respiration, 2016. **91**(3): p. 241-50.
91. Donohue, J.F., *Minimal clinically important differences in COPD lung function.* COPD, 2005. **2**(1): p. 111-24.
92. Cazzola, M., et al., *Outcomes for COPD pharmacological trials: from lung function to biomarkers.* Eur Respir J, 2008. **31**(2): p. 416-69.
93. Hartman, J.E., et al., *The minimal important difference for residual volume in patients with severe emphysema.* Eur Respir J, 2012. **40**(5): p. 1137-41.
94. Puhan, M.A., et al., *The minimal important difference of exercise tests in severe COPD.* Eur Respir J, 2011. **37**(4): p. 784-90.
95. Crisafulli, E., et al., *Efficacy of standard rehabilitation in COPD outpatients with comorbidities.* Eur Respir J, 2010. **36**(5): p. 1042-8.
96. Jones, P.W., *St. George's Respiratory Questionnaire: MCID.* COPD, 2005. **2**(1): p. 75-9.

97. Kon, S.S., et al., *Minimum clinically important difference for the COPD Assessment Test: a prospective analysis*. *Lancet Respir Med*, 2014. **2**(3): p. 195-203.
98. Criner, G.J., et al., *A Multicenter RCT of Zephyr(R) Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE)*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018.
99. Aberle, D.R., et al., *Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening*. *N Engl J Med*, 2011. **365**(5): p. 395-409.
100. Slebos, D.J., et al., *Targeted lung denervation for moderate to severe COPD: a pilot study*. *Thorax*, 2015. **70**(5): p. 411-9.