

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Pneumologie, Innere Medizin I,  
des Universitätsklinikums Halle (Saale)  
(Kommissarischer Klinikdirektor: Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt)

und

dem Charitézentrum für Innere Medizin und Dermatologie,  
Arbeitsbereich Pneumologie der Charité - Universitätsmedizin Berlin  
(Direktor: Prof. Dr. med. Ch. Witt)

**Evaluation der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion  
mittels Ventilimplantation anhand von  
prä- und postinterventionell erhobenen Lungenfunktionswerten**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Zahnmedizin (Dr. med. dent.)

vorgelegt

der Medizinischen Fakultät  
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Anna-Liane Hollenstein  
geboren am 1.5.1982 in Bremen

Gutachter:

1. Priv.-Doz. Dr. med. habil. Bernd Schmidt
2. Prof. Dr. med. Matthias Girndt
3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. Ralf Eberhardt
4. Prof. Dr. med. Christian Grohé

Datum der Verteidigung: 5. Juni 2014

## **REFERAT**

---

### **Referat:**

Die bronchoskopische Ventilimplantation ist ein innovatives minimal-invasives Therapieverfahren zur Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwergradiger COPD. Über ein Bronchoskop wird das endobronchiale Ventil (EBV) in den gewünschten Segmentbronchus implantiert. Das Ventil bewirkt eine Entlüftung nachgeschalteter Lungenabschnitte und blockiert deren Wiederbelüftung. Nicht jeder Patient profitiert. Das Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit schloss 33 Patienten mit schwergradiger COPD und Lungenemphysem ein. Allen Patienten wurden endobronchiale Ventile implantiert. Ziel der Arbeit war es, jene Patienten zu identifizieren, die von dem Verfahren profitieren. Analysiert wurden prä- und postinterventionell erhobene Lungenfunktionswerte (TLC, FEV1, VC und RV%/TLC). Über den Wirksamkeitsnachweis der bronchoskopischen Volumenreduktion hinaus gelang es, Responder von non-Respondern zu unterscheiden. Es konnte gezeigt werden, dass die Totalkapazität post implantationem sinkt. Des Weiteren ließ sich ein Zusammenhang zwischen einem niedrigen VC- und hohen RV%/TLC-Wert prä implantationem und einem Anstieg der Vitalkapazität und Verminderung der relativen Überblähung post implantationem festhalten.

Ausblickend ist die Einbeziehung von individuellen Leistungstests und Lebensqualitätsdaten als patientennahe Wirksamkeitserfassung zu fordern, da die alleinige Lungenfunktionsmessung zu diesem Zweck keine ausreichend verlässlichen Daten generiert. Zur Optimierung der Patientenselektion sollten in größer angelegten Studien Therapie-Responder identifiziert und prädiktive Marker validiert werden, um dem Patienten die für ihn individuell beste Therapie bereitstellen zu können.

Hollenstein, Anna-Liane: Evaluation der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Ventilimplantation anhand von prä- und postinterventionell erhobenen Lungenfunktionswerten; Halle (Saale), Univ., Med. Fak., Diss., 67 Seiten, 2013

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Definition der COPD	1
1.2	Epidemiologie der COPD	1
1.3	Ätiologie der COPD	2
1.4	Pathophysiologie	3
1.4.1	Bedeutung und Wirkungsmechanismus bei $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel	3
1.4.2	Pathogenese der COPD	4
1.4.3	Pathomechanismus der chronisch obstruktiven Bronchitis	4
1.4.4	Pathomechanismus des obstruktiven Lungenemphysems	5
1.4.5	Proteasen-Antiproteasen Ungleichgewicht bei chronischem Entzündungsprozess bis zur Emphysembildung	5
1.5	Klinik	7
1.6	Lungenfunktionsparameter	9
1.6.1	VC - Vitalkapazität	9
1.6.2	TLC - Totalkapazität	10
1.6.3	FEV1 - Einsekundenkapazität	11
1.6.4	RV%/TLC - relative Überblähung	11
1.7	Lungenfunktionsmessung/Spirometrie	12
1.7.1	Ganzkörperplethysmographie	13
1.8	Symptome	14
1.9	Therapie	15
1.9.1	Prävention	15
1.9.2	Nicht-medikamentöse Therapie	16
1.9.3	Medikamentöse Therapie	18
1.9.4	Sauerstofflangzeittherapie	21
1.9.5	Chirurgische Therapiemaßnahmen	21
1.9.6	Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR)	24
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>33</b>

---

<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>34</b>
3.1	Patienten	34
3.2	Evaluationsphase und Therapie	35
3.3	Bronchoskopische Ventilimplantation	35
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>38</b>
4.1	Aufbau der klinischen Anwendungen	38
4.2	Anzahl der implantierten Ventile	38
4.3	Alter bei Intervention	39
4.4	COPD-Grad	39
4.5	Geschlechterverteilung	40
4.6	Lokalisation der Lungenemphyse	40
4.7	Lokalisation der Ventile	41
4.8	Veränderungen einzelner Lungenfunktionsparameter	41
4.8.1	Veränderungen der TLC - Totale Lungenkapazität	41
4.8.2	Veränderung von RV%/TLC - relative Überblähung	42
4.8.3	Veränderung der FEV1 - Einsekundenkapazität	43
4.8.4	Veränderung der VC - Vitalkapazität	44
4.9	Zusammenhängende Ergebnisse	45
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>47</b>
5.1	BLVR mittels Zephyr-Ventilimplantation reduziert die Totalkapazität	47
5.2	Die Bedeutung des FEV1-Wertes	48
5.3	Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und Flussverbesserung	49
5.4	Wer ist Responder?	50
5.5	Warum hilft die Therapie oft nicht?	52
5.6	Unser Therapieziel	53

**6 Zusammenfassung 57**

**7 Literaturverzeichnis 59**

**8 Thesen 67**

**Tabellarischer Lebenslauf**

**Selbstständigkeitserklärung**

**Danksagung**

## **VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN UND SYMBOLE IV**

ATS	American Thoracic Society
BLVR	Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion
BMI	Body Mass Index
BRD	Bundesrepublik Deutschland
BTVA	Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation
cAMP	Zyklisches Adenosinmonophosphat
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomographie
CV	Kollateralventilation
EBV	Endobronchialventil
ERS	European Respiratory Society
FEV1	Forciertes expiratorisches Volumen (Einsekundenkapazität)
FRC	Funktionelle Reservekapazität
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative Obstructive Lung Disease
HRCT	High Resolution Computed Tomography
IBV	Intrabronchialventil
LVR	Lungenvolumenreduktion
LVRS	Lung Volume Reduction Surgery
MCID	Minimal Clinically Important Difference
MMP	Matrixmetalloproteinase
6-MWT	6-Minutes-Walk-Test (6-Minuten-Gehstrecke/Gehtest)
NETT	„National Emphysema Treatment Trial“
NF	Nuclear Factor
NHANES	„National Health And Nutrition Examination Survey“
OP	Operation
PEF	Peak Expiratory Flow
PLVR	Polymeric Lung Volume Reduction
py	pack year
RSV	Respiratory Syncytial Virus

RV	Residualvolumen
RV%/TLC	Relative Überblähung
SF-36	Short Form 36 Health Survey
SGRQ	St. George`s Respiratory Questionnaire
SNICAS	„Smoking And Nicotine Dependence Awareness and Screening“
SW	Sollwert
TLC	Totale Lungenkapazität
TNF	Tumornekrosefaktor
USA	United States of America
VC	Vitalkapazität
VENT	„Valve for emphysema palliation trial“
WHO	World Health Organization

## **1 Einleitung**

### **1.1 Definition der COPD**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung/Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) beinhaltet die Krankheitsbilder chronische Bronchitis, chronisch obstruktive Bronchiolitis und das Lungenemphysem (Wilkens H und Sybrecht G, 2001).

Gemein ist diesen der obstruktive Charakter. Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist entsprechend der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie wie folgt definiert:

„Die COPD lässt sich als eine Krankheit definieren, die durch eine progrediente, nach Gabe von Bronchodilatoren und/oder Glukokortikoiden nicht vollständig reversible Atemwegsobstruktion auf dem Boden einer chronischen Bronchitis und/oder eines Lungenemphysems gekennzeichnet ist“ (Worth H et al., 2002).

Das Lungenemphysem bezeichnet eine distal der Bronchioli terminales lokalisierte Überblähung der Atemwege. Diese geht mit einer irreversiblen Destruktion der Alveolarwände einher. Eine Verringerung der Gasaustauschfläche der Lunge ist die Folge (Gillissen A, 2006).

### **1.2 Epidemiologie der COPD**

Epidemiologisch betrachtet ist die COPD eine Krankheit mit hoher Mortalität und steigender Prävalenz. Sie liegt in der WHO-Weltstatistik der Todesursachen von 2008 an Platz 4, in den Industrienationen an Platz 6 (WHO, 2008). In der BRD war sie 2010 die 5. häufigste Todesursache (DESTATIS, Statistisches Bundesamt, 2010).

Etwa 1 Millionen Menschen in Deutschland leiden an einem Lungenemphysem. Seine Prävalenz liegt bei ca. 10% (Hahn J, 2003). Wichtigster pathogenetischer Faktor ist das Rauchen. Die Inzidenz und Prävalenz ist bei Rauchern um den Faktor 2,8 häufiger als bei Nichtrauchern (Glatz-Krieger K, 2012). International vergleichbare, standardisierte, epidemiologische Daten zur COPD liegen bis heute nicht vor. Eine Einteilung in Schweregrade gelingt anhand der GOLD-Kriterien (Global Initiative Obstructive Lung Disease). Celli et al. konnte unter Zuhilfenahme der NHANES-Studie (National Health

and Nutrition Examination Survey) festhalten, dass sich aufgrund unterschiedlicher Krankheitsgrenzen der obstruktiven Ventilationsstörung (z.B. nach GOLD, ERS (European Respiratory Society) oder ATS (American Thoracic Society)) eine Streubreite der Prävalenz von > 200% ergibt (Celli et al., 2003).

### **1.3 Ätiologie der COPD**

Bei den ätiopathogenetischen Faktoren der COPD werden zwischen endogenen und exogenen Einflüssen unterschieden. Endogene Einflüsse lassen sich in bronchiale Überempfindlichkeiten und genetische Faktoren differenzieren. Eine besondere Empfänglichkeit (Suszeptivität) für die Schädigung durch exogene Noxen ist möglicherweise Voraussetzung für die Entwicklung einer COPD, da nur etwa 15-20% der chronisch rauchenden Personen eine COPD entwickelt. Von einer genetischen Prädisposition ist auszugehen. Das primär tabakrauch-assoziierte Emphysem weist eine familiäre Häufung auf (DeMeo DL et al., 2004; Studnicka M, 2005; Vogelmeier C et al., 2006). Darüber hinaus werden weitere nachgewiesene genetische Veränderungen, wie z.B. Polymorphismen von Genen für den Tumornekrosefaktor- $\alpha$ -(TNF- $\alpha$ )-Promotor, für eine mikrosomale Epoxidhydrolase oder für Matrixmetalloproteinase (MMP1, MMP12) verdächtigt. Als spezifischer genetischer Defekt ist der  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel zu nennen (Wirtz HR, 2005).

Ätiopathogenetisch deutlich wichtiger sind exogene Faktoren, allen voran der Tabakkonsum, gefolgt von Staubexposition. Diese gelten als gesicherte Risikofaktoren (s. Tab. 1, Gillissen A, 2006). Die COPD entwickelt sich durch jahrelange Exposition gegenüber exogener Noxen. Beim Nikotinabusus ist eine Dosis-Wirkungsbeziehung nachgewiesen. Anamnestisch ist der Nikotinabusus durch Erheben der pack years (py) zu erfassen (Gillissen A, 2006).

Tab.1 COPD-Risikofaktoren (Gillissen A, 2006)

<b>gesicherte Risikofaktoren</b>
langjährige Zigarettenrauchexposition
langjährige Staubexposition (z.B. Silikat-haltiger Staub bei Bergleuten)
$\alpha$ 1-Antitrypsinmangel (Sonderform der COPD)
<b>wahrscheinliche Risikofaktoren</b>
Luftverschmutzung (Emissionen inkl. Feinstaub, Smogsituationen)
Passivrauchexposition
virale Atemwegsinfekte
sozioökonomische Faktoren (z.B. Armut, niedriger sozioökonomischer Status)
Alkoholabusus
zunehmendes Alter
männliches Geschlecht
familiäre Belastung (ein genetischer Zusammenhang wurde allerdings nie beschrieben)
bronchiale Hyperreaktivität

**1.4 Pathophysiologie**

**1.4.1 Bedeutung und Wirkungsmechanismus bei  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel**

Der genetische  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel wird autosomal-rezessiv vererbt. 1-2 von 10.000 Menschen sind davon betroffen.

Das zu 90% in der Leber produzierte Eiweiß  $\alpha$ 1-Antitrypsin hemmt in seiner Funktion verschiedene Proteasen und wird als Proteaseninhibitor bezeichnet. Das Akute-Phase-Protein ist einer der wichtigsten im Serum vorliegenden Proteaseinhibitoren. Bei einer Verminderung kommt es zu vermehrter Proteolyse. Im Bereich der Lunge führt die verminderte Hemmung der Leukozytenelastase zur Zerstörung des Lungengerüsts. Bei

einem  $\alpha$ 1-Antitrypsinmangel besteht ein Protease-Proteaseinhibitor-Ungleichgewicht, was zu reduzierter Schutzfunktion gegenüber den Alveolen führt (Petrides P, 1998; Heinzer F, 2012).

**1.4.2 Pathogenese der COPD**

Die chronisch obstruktive Bronchiolitis, gekennzeichnet durch die Anwesenheit von Makrophagen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten in den peripheren Atemwegen, und das Lungenemphysem, begleitet von einer Destruktion der Alveolenstruktur, sind die zwei Krankheitsbilder der obstruktiven COPD.

**1.4.3 Pathomechanismus der chronisch obstruktiven Bronchitis**

Der Pathomechanismus findet seinen Aufbau in einer Trias: Mukostase, Mukosaverdickung und Fibrose.

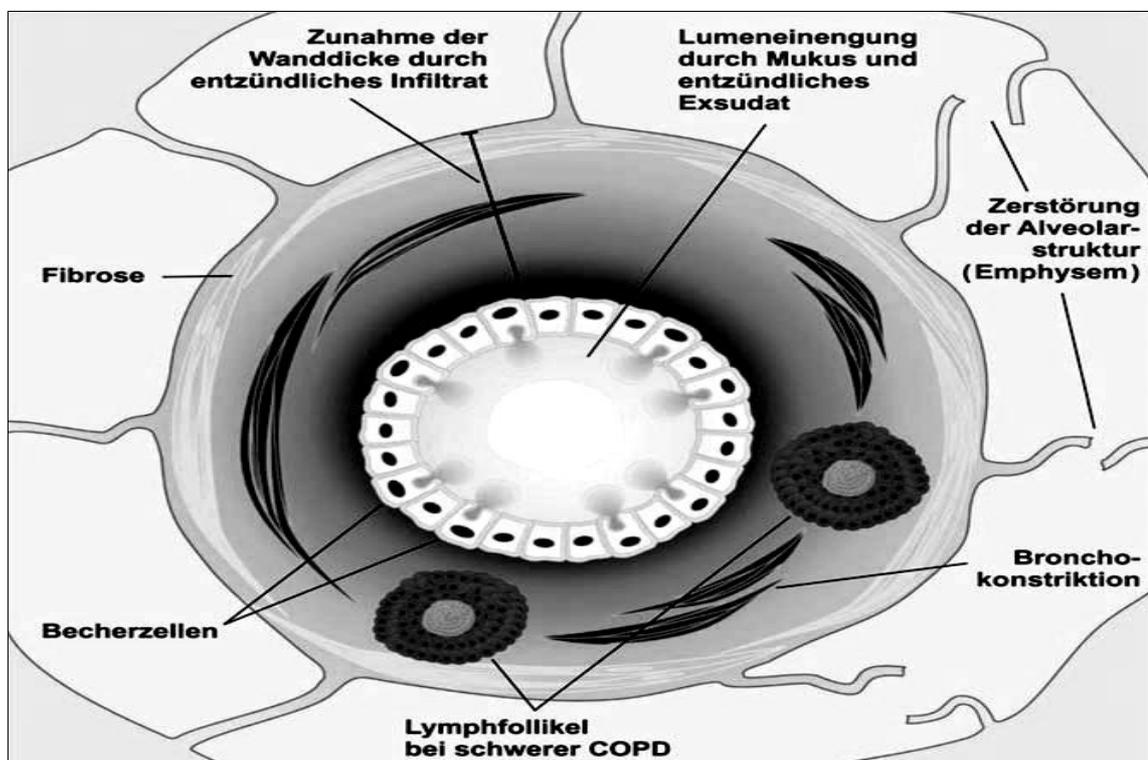


Abb.1 Pathomechanismen der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD)

(nach Glaab Th, et al., 2006)

Die chronische Belastung durch Noxen bewirkt sowohl eine Aktivierung der Alveolarmakrophagen als auch Epithelzellen. Im Rahmen der Makrophagenaktivierung werden chemotaktisch zum einen Mediatoren freigesetzt (Interleukin-8, Leukotrien B<sub>4</sub>, reaktive Sauerstoffradikale und TNF- $\alpha$ ), zum anderen Proteasen (Cysteinprotease, Matrixmetalloprotease (MMP)). Die initiale Epithelzellaktivierung bewirkt eine Migration von Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten. Die in den neutrophilen Granulozyten enthaltenen Proteinase führen nach Ausschüttung zu einer alveolären Destruktion und vermehrter Mukusekretion. Es resultiert Mukostase, das erste pathologische Merkmal der chronischen Bronchiolitis (Gillissen A, 2006).

Die zweite Komponente, die Zunahme der Wanddicke, wird durch die entzündliche Infiltration mit Makrophagen, Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten bewirkt. In der Folge werden die pathologischen Lungengerüstveränderungen durch ortsständige Fibroblasten fixiert (Glaab Th et al., 2006; Vogelmeier C et al., 2006).

#### **1.4.4 Pathomechanismus des obstruktiven Lungenemphysems**

Die Zerstörung der Lungenmatrix und die daraus resultierende Verminderung der Gasaustauschoberfläche sowie eine Verringerung der elastischen Rückstellkräfte sind die pathophysiologischen Hauptkennzeichen eines Lungenemphysems.

#### **1.4.5 Proteasen-Antiproteasen Ungleichgewicht bei chronischem Entzündungsprozess bis zur Emphysembildung**

Die im Rahmen eines chronischen Entzündungsprozesses von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten ausgeschütteten Proteasen führen zu einem Protease-Antiproteasen-Ungleichgewicht. Vor etwa 40 Jahren ist man davon ausgegangen, dass allein die neutrophile Elastase für die Destruktion der elastischen Fasern in der Alveolenwand verantwortlich ist. Inzwischen ist das Protease-Antiprotease-Ungleichgewicht als Ursache hinlänglich belegt, jedoch wird von weitaus mehr befähigten Proteasen ausgegangen (Vogelmeier C et al., 2006).

Über den Zigarettenrauch werden Oxidantien, wie Hydroxylradikale, Superoxide und

Stickoxide inhaliert. Unter anderem werden sie auch im Rahmen des entzündlichen Prozesses von neutrophilen Granulozyten gebildet und ausgeschüttet. Diesen gegenüber stehen die Antioxidantien, wie das Glutathionsystem, Superoxiddismutase und Katalase. Durch die Inhalation des Zigarettenrauches wird die notwendige Balance zwischen Oxidantien und Antioxidantien zugunsten Ersterer aufgehoben, oxidativer Stress entsteht. Oxidantien induzieren die Schleimsekretion aus Epithelzellen und verschlechtern die mukoziliäre Clearance. Sie aktivieren zudem den nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B), welcher wiederum die Freisetzung des inflammatorischen Mediators Interleukin-8 reguliert. Der emphysemspezifische Verlust an Lungengewebe lässt sich dennoch nicht vollständig über das Protease-Antiprotease- und Oxidantien-Antioxidantien-Ungleichgewicht erklären (Vogelmeier C et al., 2006).

Abnorm gesteigerte Apoptose von alveolären Epithel- und Endothelzellen bei vorherrschendem Lungenemphysem ist ein dritter Erklärungsansatz in dessen Entstehungsprozess. Apoptose ist ein physiologischer Prozess am Ende einer Zellebensspanne und ist als programmierter Zelltod definiert. Hierdurch wird das Gleichgewicht zwischen dem Abbau alter, geschädigter oder überschüssiger Zellen und der Zellteilung reguliert. Eine 2005 veröffentlichte Studie unterstreicht den kausalen Zusammenhang zwischen vorliegender gesteigerter Apoptose und der Pathogenese des Lungenemphysems. Eine gesteigerte Apoptose konnte zudem im Lungengewebe von bereits Nichtrauchern nachgewiesen werden (Hodge S et al., 2005).

Eine Dysbalance zwischen Zellproliferation, gesteigerter Apoptose und einer insuffizienten Clearance apoptotischer Zellen scheint nach heutigem Stand der Forschung sowohl in Endothel- als auch Alveolarepithelzellen nachzuweisen zu sein. Eine Zerstörung der Alveolarstruktur ist die Folge.

Das Parenchym weist eine reduzierte Elastizität auf, die Alveolarstrukturzerstörung nimmt seinen Lauf. Die alveoläre Retraktionskraft bei Expiration wird vermindert. Eine unvollständige Expiration ist die Folge und das Residualvolumen steigt. Die Überblähung der Lunge ist als eine permanente Größenzunahme des Alveolarraumes distal der Bronchioli terminales definiert (Hodge S et al., 2005; Glaab Th et al., 2006; Van Gestel AJR et al., 2010).

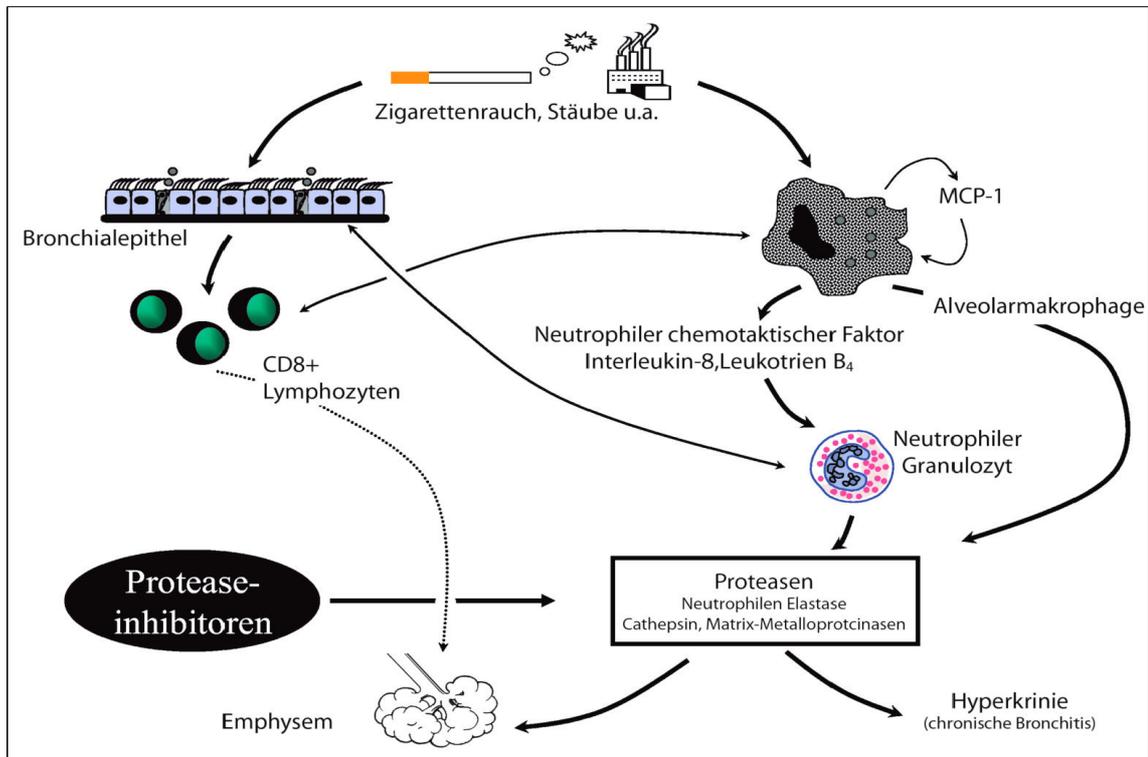


Abb.2 Modell der zellulären Entzündung bei der COPD (nach Gillisen A, 2006)

### 1.5 Klinik

Die Diagnose einer COPD wird durch die Messung der Einsekundenkapazität (FEV1) und die Bestimmung des Verhältnisses FEV1/VC (Vitalkapazität) bzw. FEV1/FVC (forcierte Vitalkapazität; Tiffeneau-Index) charakterisiert. Genauere Erläuterungen einzelner Lungenfunktionsparameter sind in folgendem Abschnitt der Einleitung dargestellt (s. 1.6). GOLD wurde 1998 gegründet. Die klinisch übliche GOLD-Stadieneinteilung ermöglicht eine stadienbezogene Therapie für jeden einzelnen Patienten. Der Schweregrad wird in 5 Stadien eingeteilt (Glaab Th et al., 2006; Gillissen A et al., 2009).

Tab.2 Stufenplan nach GOLD-Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (Rabe KF et al., 2007)

Einteilung	Klinik	FEV1 % Soll	FEV1/FVC (Tiffeneau-Index)
Gefährdet, Risikogruppe, Stadium 0	Chronischer Husten und Sputumproduktion	normal	normal
Leichtgradige COPD, Stadium I	Atemnot eventuell bei körperlicher Belastung, mit oder ohne chronische Symptome	≥ 80	< 70
Mittelgradige COPD, Stadium II	Mit oder ohne Husten, Auswurf, Kurzatmigkeit nach körperlicher Anstrengung	50-79	< 70
Schwere COPD, Stadium III	Mit oder ohne Husten, Auswurf, gesteigerte Kurzatmigkeit und wiederholte Exazerbationen, die die Lebensqualität des Patienten stark beeinflussen.	30-49	< 70
Sehr schwere COPD, Stadium IV	Zusätzlich respiratorische Insuffizienz, Lebensqualität wird noch weiter eingeschränkt und Exazerbationen können lebensbedrohlich sein.	< 30 (Bei Vorhandensein einer chronischen respiratorischen Insuffizienz reicht auch < 50 für Stadium 4)	< 70

Meßparameter für die Beurteilung eines Therapieeffektes ist neben klinischen Aspekten und Lebensqualität die FEV1. Ab wann eine signifikante Verbesserung des FEV1-Wertes vorliegt, war lange umstritten. Die ATS und ERS bestimmten einen Wert für die geringste klinisch bedeutsame Veränderung, den sogenannten MCID-Wert (minimal clinically important difference). Klinisch bedeutsam ist eine Veränderung des FEV1-Wertes von 5-10% (≥ 100-140 ml) (Gillissen A et al., 2008).

**1.6 Lungenfunktionsparameter**

Bei den untersuchten Lungenfunktionswerten der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Vitalkapazität (VC), Totalkapazität (TLC), die Einsekundenkapazität (FEV1) und die relative Überblähung (RV%/TLC). Diese sollen im folgenden Abschnitt genauer erläutert werden.

**1.6.1 VC - Vitalkapazität**

Die VC umfasst die Ausdehnungsfähigkeit von Lunge und Thorax. Sie beschreibt das Volumen, welches nach maximaler Inspiration maximal ausgeatmet werden kann. Die VC setzt sich aus dem Atemzugvolumen, inspiratorischen Reservevolumen und dem expiratorischen Reservevolumen zusammen. Sie ist abhängig von Trainingszustand, Geschlecht, Alter, Körperposition und der Körpergröße. Mit dem Alter nimmt die VC ab. Dies resultiert aus Kapazitätsverlusten der Lunge sowie einer verminderten Thoraxbeweglichkeit, die sich mit zunehmendem Alter einstellt. Vitalkapazitätswerte von Frauen sind meist um 10-20% kleiner. Beim Aufstehen nimmt die Vitalkapazität zu und ist bei Trainierten größer als bei Untrainierten (Thews G, 1995).

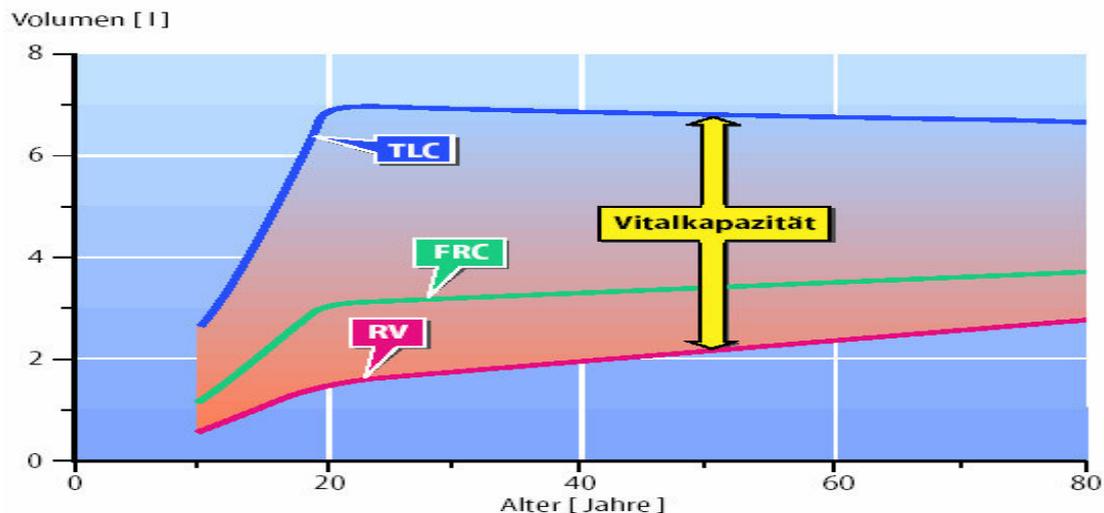


Abb.3 Altersabhängigkeit der Vitalkapazität (VC), der Totalkapazität (TLC), des Residualvolumens (RV) und der funktionellen Reservekapazität (FRC).

Nach Ulmer et al. (1991); (Thews G und Thews O, 2005)

**1.6.2 TLC - Totalkapazität**

Die Totalkapazität stellt das Luftvolumen dar, das nach maximaler Inspiration in der Lunge enthalten ist. Sie ergibt sich aus der Summe des Residualvolumens (RV) und der VC. Die TLC hat eine Größe von ungefähr 6100 ml, wobei sie von dem Gewicht, Alter, Geschlecht und der Größe abhängig ist. Bei Patienten mit einem Lungenemphysem ist die TLC erhöht (Thews G, 1995).

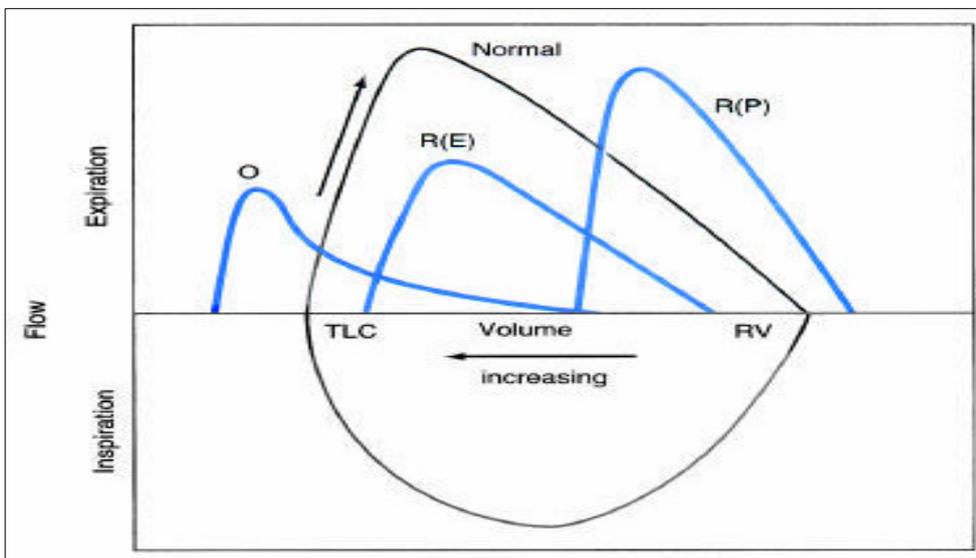


Abb.4 Fluß-Volumen Diagramm bei physiologischen und pathologischen Bedingungen. O, Obstruktive Erkrankung (z.B. COPD); R(E), extraparenchymal restriktive Erkrankung (z.B. neuromuskuläre oder Thoraxerkrankungen); R(P) parenchymal restriktive Erkrankung (z.B. Lungenfibrose). Aus: Harrison's Principles of Internal Medicine. (nach Geiger M, 2010).

### **1.6.3 FEV1 - Einsekundenkapazität**

Die Einsekundenkapazität erfasst das Volumen, welches innerhalb 1 s forciert ausgeatmet werden kann. Die FEV1 kann als ein prozentualer Wert der VC angegeben werden ( $FEV1/VC =$  Tiffeneau-Index), als relative Einsekundenkapazität. Bei einem Patienten mit einer COPD/Lungenemphysem ist die FEV1 aufgrund des erhöhten Strömungswiderstandes vermindert. Bei einem gesunden Menschen beträgt die relative Einsekundenkapazität 70-80%, im höheren Alter 65-70%. Sie ist somit ebenso altersabhängig (Thews G, 1995).

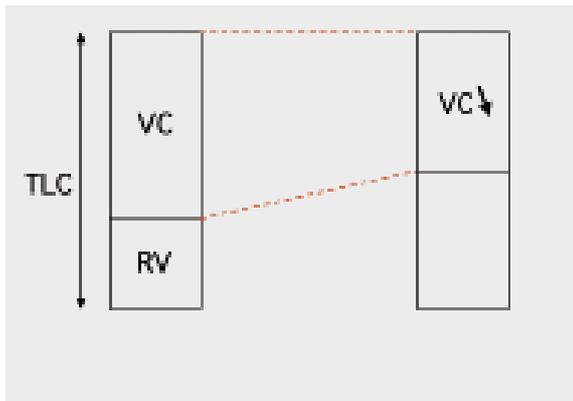
### **1.6.4 RV%/TLC - relative Überblähung**

Die relative Überblähung setzt sich aus zwei Lungenfunktionsparametern zusammen. Sie ergibt sich aus dem Verhältnis Residualvolumen zu Totalkapazität.

Das Residualvolumen beschreibt das Volumen, welches nach maximaler Exspiration noch in der Lunge verbleibt. Bei einem Lungenemphysem unterscheidet man die statische, anatomisch fixierte (irreversibel) von der dynamischen, funktionellen Überblähung (reversibel).

Ein Lungenemphysem geht mit einer Lungenüberblähung einher, welche strukturell bedingt ist. Die relative Vergrößerung des Residualvolumens durch gleichzeitig sinkende Vitalkapazität kennzeichnet die relative Überblähung, auch Pseudorestriktion genannt (Abb.5). Die Zunahme der Totalkapazität entspricht einer absoluten Überblähung. In den meisten Fällen liegen relative und absolute Überblähung nebeneinander vor.

Die dynamische, funktionelle Überblähung stellt sich u.a. bei körperlicher Anstrengung ein. Bei Patienten mit einer COPD kann die dynamische Überblähung der Lunge die Belastungsdyspnoe verstärken (Rothe Th, 2006).



Normalvolumen                      Pseudorestriktion  
 bei Obstruktion

Abb.5 Statische Lungenvolumina bei Pseudorestriktion (nach Rothe Th, 2006)

**1.7 Lungenfunktionsmessung/Spirometrie**

Die Spirometrie stellt eine Untersuchung dar, mit der das Lungen- und Atemvolumen sowie die Atemstromstärke gemessen werden. Sie wird zur Diagnostik einer obstruktiven Ventilationsstörung herangezogen und dient zur Festlegung des Schweregrades der Ventilationsstörung.

Die ATS veröffentlichte in Zusammenarbeit mit der ERS eine Leitlinie zur Standardisierung der Lungenfunktionsmessung (Miller MR et al., 2005).

Während der Spirometriemessung atmet der Patient über ein Mundstück in ein geschlossenes Behältnis ein und aus, welches in einer Flüssigkeit schwimmt. Bei Expiration steigt der Spirometriebehälter auf, bei Inspiration umgekehrt. Es werden statische (VC) und dynamische (FEV1) Lungenvolumina gemessen. Reproduzierbare Daten sind wünschenswert, so dass die Deutsche Atemwegsliga empfiehlt, mindestens 3 Versuche durchzuführen (Miller MR et al., 2005; Criée CP et al., 2006). Es werden die höchsten Werte von VC, FEV1 und FVC aus allen Messungen ermittelt. Gesunde und pathologische Kurvenverläufe (Fluß-Volumen-Kurve) werden in den Abb. 6, 7 und 8 dargestellt.

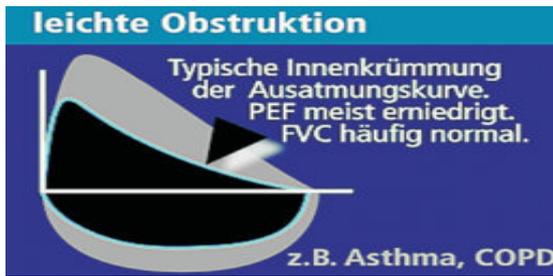


Abb.6 Kurvenverlauf: leichte Obstruktion

(Criée CP et al., 2006)



Abb.7 Kurvenverlauf: z.B. Emphysem

(Criée CP et al., 2006)

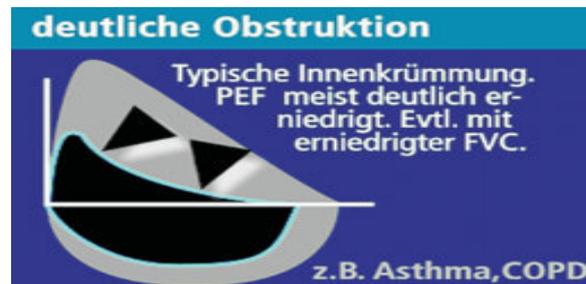


Abb.8 Kurvenverlauf: deutliche Obstruktion

(Criée CP et al., 2006)

### 1.7.1 Ganzkörperplethysmographie

Zur Erweiterung und Erfassung aller Lungenfunktionsparameter wird die nicht invasive, volumenkonstante Ganzkörperplethysmographie durchgeführt.

Volumina der Lunge, die nicht über Ein- und Ausatmung ermittelt werden können, werden unter physiologischen Normalbedingungen bestimmt. Dazu zählen der Atemwegswiderstand während Ruheatmung, das Residualvolumen, die Totalkapazität, die Atemruhelage und das intrathorakale Gasvolumen (FRC).

Der Plethysmograph stellt eine 700-1000-Liter-Kabine dar. Darin befindet sich ein Messkopf mit Mundstück und Atemrohr. Der Patient befindet sich während der Messung sitzend in der Kabine, während diese dicht verschlossen ist. Das Kabinenvolumen wird konstant gehalten und die bei der Atmung entstehende Kabinendruckschwankung registriert. Das Verschiebevolumen in der Lunge kann so außerhalb des Thorax gemessen werden (Criée CP et al., 2009). Über die Bestimmung von RV und TLC kann der Überblähungsparameter  $RV\%/TLC$  bestimmt werden, somit der Schweregrad der Überblähung. Eine Erhöhung von FRC, RV und  $RV\%/TLC$  über die 5. Perzentile der Normwerte stellt einen Indikator für eine Überblähung dar.

Tab.3 Schweregrad: Überblähung (Criée CP et al., 2009)

<b>RV (% Soll):</b>	
leichtgradig	< 140%
mittelgradig	140-170%
schwergradig	> 170%
<b>RV/TLC (% Soll):</b>	
leichtgradig	< 140%
mittelgradig	140-170%
schwergradig	> 170%

**1.8 Symptome**

Die COPD verläuft initial asymptomatisch, trotzdem bereits deutlich pathologische FEV1-Werte vorliegen. Erste Symptome der COPD treten vor allem bei körperlicher Anstrengung als Belastungsdyspnoe auf. Dyspnoe, Auswurf und chronischer Husten kennzeichnen die Erkrankung.

Bei progredientem Krankheitsverlauf verstärken sich die genannten Symptome. Die unter dem Begriff Exazerbation zusammengefasste, plötzlich auftretende, Verschlechterung des Krankheitsbildes beinhaltet eine Zunahme der Dyspnoe sowie Menge und Viskosität des Sputums, ein thorakales Engegefühl bis hin zur respiratorischen Insuffizienz und Beatmungspflichtigkeit.

Epidemiologisch betrachtet weist die Exazerbation eine hohe Morbidität und Mortalität auf. Etwa 3-10% der Patienten mit Exazerbation versterben im Krankenhaus. Bei Aufnahme auf die Intensivstation beträgt die 1-Jahres-Sterberate etwa 40% bei den unter 65-Jährigen, bei den älteren Patienten liegt sie sogar bei 59% (Wirtz HR, 2005; Vogelmeier et al., 2007). Zu 60% ist die Ursache der Exazerbation eine bakterielle und/oder virale Infektion der Atemwege. Die häufigsten bakteriellen Keime sind *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. Catarrhalis*, Enterobakterien-Spezies und *P. aeruginosa*. Virale Erreger sind Inflenzaviren, RSV (respiratory syncitial virus), Rhino-, Corona-

und Adenoviren.

Die Belastungsdyspnoe mit folglich körperlicher Schonung, Immobilität und mangelnder Ernährung aufgrund von Atemnot, lässt die COPD Einfluss auf das Herz-Kreislauf-System, die Muskulatur, die Knochendichte und das Körpergewicht nehmen (Wirtz HR, 2005; Vogelmeier et al., 2007).

## **1.9 Therapie**

Die Erkrankung bedarf sowohl präventiver Maßnahmen als auch einer differenzierten Therapieplanung. Die Therapie teilt man in nicht-medikamentöse, medikamentöse, chirurgische und die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR) ein, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird (s. 1.9.6).

### **1.9.1 Prävention**

Die Beendigung des Zigarettenkonsums stellt eine effektive Maßnahme dar, die den beschleunigten Abfall der Lungenfunktionswerte jederzeit bremsen kann (Anthonisen NR et al., 2002).

Von staatlicher Seite wird dem Problem Nikotinabusus durch Erhöhung des Zigarettenpreises und das Einführen von Rauchverboten in öffentlichen Einrichtungen begegnet. Ärzte sind angehalten aufzuklären und zum Aufhören zu motivieren. Dieses Vorgehen erhöht die Abstinenzrate bereits um 2-3% (Bölskei PL, 2004; Jany B, 2006; Virchow JC, 2008).

Ein weiterer unterstützender Therapieansatz ist die Nikotinersatztherapie. Sie beinhaltet die Nikotinpflaster-, kaugummis und nasalsprays sowie u.a. das Medikament Vareniclin (Champix). Zusätzlich angewandte verhaltenstherapeutische Behandlungen, die das Rückfallmanagement zum Ziel haben, führen zu einer verbesserten Erfolgsquote in der Raucherentwöhnung. Dennoch bleibt der Erfolg der Raucherentwöhnung limitiert. Die SNICAS-Studie ("Smoking and Nicotine Dependence Awareness and Screening") beschäftigte sich u.a. mit der Ermittlung der Prävalenz von Rauchern sowie dem Rauchverhalten. Aus der SNICAS geht hervor, dass im Jahre 2002 nur jeder zweite

Patient von seinem Hausarzt zur Raucherabstinenz motiviert und aufgefordert wurde. Ärzte beklagen mangelndes Interesse seitens der Patienten, Zeitmangel und Abrechnungsprobleme. Strukturierte Raucheranamnesebögen könnten gleich am Anfang der Behandlung helfen, den Verlauf der Patientenberatung festzuhalten und eine Prognose über Behandlungserfolge abzugeben (Wittchen H, 2002).

**1.9.2 Nicht-medikamentöse Therapie**

Rehabilitation in Form von Training, Schulung, Physio-(Atem)-Therapie und Ernährungsberatung zielen darauf ab Funktionseinschränkungen und Behinderungen zu lindern (Pfeifer M, 2006). Folgende Tabelle zeigt Rehabilitationseffekte auf.

Tab.4 Evidenzgrad verschiedener Rehabilitationskomponenten nach GOLD (Pfeifer M, 2006)

<b>Rehabilitationseffekte bei COPD</b>	<b>Evidenzgrad</b>
Gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit	A
Verbesserung von Kraft und Ausdauer der Beinmuskulatur	A
Reduktion der Zahl und Dauer der Krankenhausaufenthalte	A
Reduktion von Atemnot	A
Steigerung der Lebensqualität	A
Abnahme COPD-assoziiertes Angst und Depression	A
Verbesserung von Kraft und Ausdauer der Armmuskulatur	B
Verlängerte Überlebenszeit	B
Verbesserung der Atemmuskulatur durch gezieltes Training	C
Besserung von psychischen Störungen	C

Das Ziel der Atemtherapie ist es die Atemarbeit zu senken und die Thoraxbeweglichkeit zu verbessern. Gezielt angewendete Körperhaltungen führen zu einer Entlastung der Atemmuskulatur. Dazu gehören z.B. das Abstützen an einem Gegenstand. Des Weiteren erlernt der Patient Relaxationsübungen und Techniken zur Sekretmobilisation und die Lippenbremse. Das Ausatmen gegen leicht aufeinander liegende Lippen bewirkt einen Luftrückstau. Der Luftdruck in den Bronchien steigt, einem Atemwegskollaps wird entgegengewirkt und Sekret kann abtransportiert werden.

Durch Bewegungsmangel bei Belastungsdyspnoe atrophiert die Muskulatur, eine Immobilität tritt ein. Weitere Faktoren, die zu einem Ausdauerverlust führen, sind Myopathie bei Steroidtherapie, Schädigung durch chronische Entzündungsprozesse (TNF- $\alpha$ , Interleukin-6, C-reaktives Protein), Fehlhaltungen, Depression, Angst und fehlende psychosoziale Unterstützung.

Zudem bewirkt die verminderte antioxidative Kapazität in der Muskulatur eine bleibende Schädigung der muskulären Feinstrukturen. Gezieltes Training bewirkt eine Minimierung des oxidativen Stresses und hat somit protektiven Charakter. Das Training kann aus einem kombinierten, aufeinander abgestimmten Kraft- und Ausdauertraining aufgebaut sein und sollte mit einer Intensität von 60% der maximalen Belastbarkeit durchgeführt werden. Das Training ist stadienabhängig auf den Patienten zugeschnitten. Die Aufklärung des Patienten über Verhalten bei Exazerbationen und Risikofaktoren und deren Elimination sind für den Erfolg des Behandlungskonzeptes unabdingbar.

Im Verlauf der COPD-Erkrankung (Stadien II bis IV) weisen 25% der Patienten eine Reduktion ihres BMI (Body-Mass-Index) auf. Die Korrelation zwischen dem verminderten Ernährungszustand und dem Fortschreiten der COPD ist eindeutig. Atemnot, insbesondere erschwertes Ausatmen, beeinträchtigt die Nahrungsaufnahme. Ein Rückgang der fettfreien Muskelmasse und der Atemhilfsmuskelfunktion ist die Folge. Dieser circulus vitiosus mündet in der pulmonalen Kachexie mit BMI-Werten von unter 18 kg/m<sup>2</sup>. Untergewicht hat große Auswirkungen auf die Belastbarkeit und Lebensqualität der Patienten (Pfeifer M, 2006).

Die betroffenen Patienten lassen sich in zwei klinische Typen einteilen. Der „Pink Puffer-Rosa Schnaufer“ beschreibt die kachektische Erscheinungsform, bei der starke

Dyspnoe und trockener Husten vorherrschen. Ernährungsberater empfehlen hochkalorische Nahrung sowie mehrere kleine Mahlzeiten. Prospektive Studien konnten zeigen, dass sich bei untergewichtigen COPD-Patienten, deren BMI unter diätischer Therapie stieg, die Krankheitssymptome verbesserten und eine geringere Mortalität vorlag.

Dem gegenüber steht der klinische Typ „Blue Bloater - blauer Aufgedunsener“, der eher an Gewicht zunimmt. In den meisten Fällen liegt jedoch ein Mischtyp vor (Wirtz HR, 2005).

### **1.9.3 Medikamentöse Therapie**

Die medikamentöse Therapie einer COPD kann deren Symptome bessern und das Auftreten von Exazerbationen und deren Schweregrad reduzieren. Die Therapie kann nach heutiger Kenntnis weder die Verschlechterung der Lungenfunktion aufhalten noch eine Lebenszeitverlängerung bewirken (Wilkins H und Sybrecht GW, 2001). Die medikamentöse Therapie basiert auf

- 1) antiobstruktiven und
- 2) antiinflammatorischen Effekten.

#### **ad 1 Wirkungsmechanismen und Pharmakologie von Anticholinergika**

Die glatte Muskulatur in der Bronchialwand wird über den parasymphatischen Nervus vagus innerviert. Die Reizübertragung erfolgt an Muskarin-(M)-Rezeptoren durch die Transmittersubstanz Acetylcholin.

Muskarine Anticholinergika blockieren die Muskarin-Rezeptoren, gleichzeitig verdrängen sie Acetylcholin aus deren Rezeptorbindung.

Es existieren 5 Typen des M-Rezeptors, von denen M1-M3 genauer erforscht sind. Bei den Anticholinergika im Rahmen der COPD-Therapie sollte das Medikament eine hohe Affinität zu den Muskarin-Rezeptoren 1 und 3 aufweisen und eine geringere zu Rezeptor 2.

Über Rezeptor 1 und 3 werden die Bronchokonstriktion und die Stimulation von submukösen Drüsen vermittelt. Rezeptor 2 kontrolliert hingegen über einen negativen

Feedbackmechanismus die Transmitterfreisetzung der Muskarin-Rezeptoren 1 und 3. Tiotropium soll hier als Beispiel für ein Anticholinergikum angeführt sein, welches beschriebene notwendige Rezeptoraffinitäten aufweist. Seine bronchodilatatorische Wirkung hält über 15 Stunden an und weist eine hohe Patient compliance durch seine Einmaldosierung auf (Beeh KM et al., 2000).

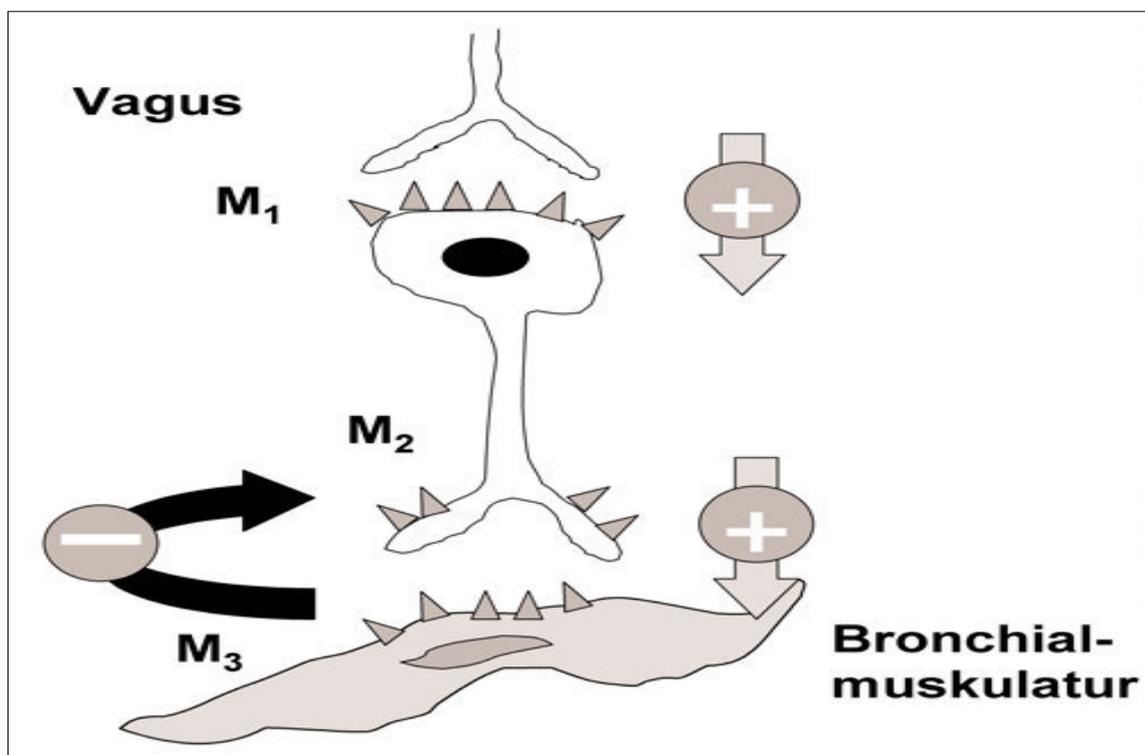


Abb.9 Physiologische Bedeutung von Muskarin-(M)-Rezeptoren  
(nach Beeh KM et al., 2000)

**ad 1 Wirkungsmechanismus der  $\beta$ 2-Mimetika**

Die  $\beta$ 2-Mimetika führen zu der Bronchialrelaxation durch eine Aktivierung von  $\beta$ -Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Die Signalübermittlung wird über das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) ausgeführt. Der antiobstruktive Effekt tritt im Vergleich mit Anticholinergika etwas schneller ein. Formoterol und Salmeterol sind Beispiele für diese Medikamentengruppe und mit einer Wirkungsdauer von 12 Stunden müssen sie 2 mal täglich appliziert werden.

**ad 1 Methylxanthine**

Ebenso wie Anticholinergika und  $\beta$ 2-Mimetika wirken die Methylxanthine relaxierend auf die glatte Muskulatur. Über zwei verschiedene Wirkungsmechanismen erfolgt der Anstieg von cAMP: Erstens über Blockierung der Adenosinrezeptoren A1, A2 und A3, die für die Verengung der Bronchien zuständig sind, zweitens über die Hemmung der Phosphodiesterase.

Der Nutzen von inhalativen Bronchodilatoren in der Therapie der COPD ist mit Evidenzgrad A belegt. In der Regel kann eine Verbesserung der Belastbarkeit erreicht werden. Nicht immer geht diese klinische Beobachtung mit einer relevanten Lungenfunktionsverbesserung einher.

Durch eine Kombination von Anticholinergika und  $\beta$ 2-Mimetika können die dilatativen Effekte gegenüber der Inhalation der Einzelsubstanz gesteigert werden. Ein Beispiel solch einer Kombination ist die Vergabe eines kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetika mit dem Anticholinergikum Ipratropiumbromid.

**ad 2 Wirkungsmechanismus der Glukokortikosteroide**

Das Steroidhormon wird in der Nebennierenrinde gebildet. Es erhöht die Anzahl und die Bindungsaffinität von  $\beta$ 2- und M2-Rezeptoren. Wirkungsmechanismen sind beispielsweise die Hemmung der Bildung von inflammatorischen Zytokinen, die Reduzierung der Einwanderung und Aktivierung von Mastzellen und Leukozyten, die Hemmung von Mediatorenfreisetzungen sowie die Herabsetzung der Gefäßpermeabilität. Letzterer schwächt folglich die Reflexbronchokonstriktion ab. Inhalativ verabreichte Glukokortikoide haben keine direkten positiven Auswirkungen auf die Lungenfunktion. So ist die inhalative Vergabe von Glukokortikoiden nur indiziert bei Patienten mit einem FEV1 unter 60% des Solls und bei Patienten mit wiederholten akuten Exazerbationen.

Durch eine randomisierte, placebokontrollierte Studie um Niewoehner D et al. konnte jedoch aufgezeigt werden, dass, im Falle einer akuten Exazerbation, eine kurzzeitige systemische Glukokortikosteroidtherapie zu einer Verbesserung von Lungenfunktion, Symptomen und Rezidivrate führt (Evidenzgrad A). Jedoch mangelt es bislang an einer

gesicherten Datenlage, was die optimale Therapiedosis- und -dauer betrifft (Niewoehner D et al., 1999).

Die GOLD-Arbeitsgruppe empfiehlt eine 10- bis 14- tägige orale Steroidtherapie mit 30-40 mg Prednisolonäquivalent. Die höchste FEV1-Verbesserung wird in den ersten Tagen beobachtet (Wilkens H und Sybrecht GW, 2001; Groeben H und Kullmann HJ, 2011). Eine systemische Gabe von Steroiden auf Dauer wird wegen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie z.B. Infekte durch Immunsuppression, Steroidmyopathie, Diabetes mellitus und Osteoporose, nicht empfohlen.

#### **1.9.4 Sauerstofflangzeittherapie**

Eine weitere wesentliche Therapieform der COPD im Stadium IV ist die Sauerstofflangzeittherapie. Die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie hat die Indikation für eine Sauerstofflangzeittherapie festgelegt. Hiernach ist der Einsatz von Sauerstoff gerechtfertigt, wenn trotz optimaler Therapie wiederholt eine respiratorische Partialinsuffizienz in einer stabilen Krankheitsphase festgestellt werden kann.

Es ist davon auszugehen, dass Sauerstofflangzeittherapie durch Reduktion des Atemstimulus die Atemmuskulatur entlastet. Das notwendige arterielle Sauerstoffangebot wird gewährleistet. Zudem wird die mentale Aufmerksamkeit sowie Mobilität und muskuläre Kraft verbessert. Die Sauerstofflangzeittherapie kann die Lebenserwartung und -qualität erhöhen.

Kommt es bei den Patienten zu einer Erschöpfung der Atemmuskulatur bei gleichzeitiger respiratorischer Insuffizienz oder zu einer Hyperkapnie, ist die nicht invasive Beatmung mittels Maske eine mögliche Therapie (Pfeifer M, 2006).

#### **1.9.5 Chirurgische Therapiemaßnahmen**

- Bullektomie

Bei Emphysepatienten mit wesentlicher funktioneller Einschränkung ist eine Resektion von großen lokalisierten Bullae möglich. Dieser Eingriff weist einen Evidenzgrad C auf und bewirkt eine Verbesserung der Dyspnoe und Lungenfunktion.

- Lungenvolumenreduktion (LVR)

Bei Patienten mit einem schweren Lungenemphysem und ausgeprägter Lungenüberblähung ( $TLC > 120\%$ ,  $RV > 200\%$ ,  $FEV1 < 35\%$ ) kann eine solche LVR durchgeführt werden. Hierbei wird überblähtes und funktionell minderwertiges Lungengewebe reseziert. Dadurch kann eine Reduktion der Überblähung erreicht werden. Die Wirkmechanismen sind noch nicht vollständig bekannt. Einzelne Patienten berichten nach einer LVR von einer Besserung der Luftnot.

Zur Beurteilung der chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem wurde die 2003 veröffentlichte, förderativ gesponserte, randomisierte klinische Studie „National Emphysema Treatment Trial“ (NETT) durchgeführt (Fishman AP et al., 2003). Ziel der Studie war es, die Patientenselektion zu optimieren sowie Risiken und Nutzen dieses Eingriffs zu evaluieren.

1218 Patienten mit fortgeschrittenem Emphysem wurden für die Studie randomisiert. Bei 608 Patienten wurde eine LVR durchgeführt, 610 Patienten wurden medikamentös behandelt. In der Chirurgie-Gruppe wurde eine bilaterale Keilresektion zur 20-35 prozentigen Lungenvolumenreduktion vorgenommen.

Um die Ergebnisse genauer darstellen zu können, wurden die 1218 Patienten in 4 Untergruppen eingeteilt:

1. 419 Patienten mit vorherrschendem Oberlappenemphysem und hoher Belastbarkeit.
2. 290 Patienten mit einem vorherrschenden Oberlappenemphysem und einer niedrigen Belastbarkeit.
3. 220 Patienten mit einem nicht vorherrschenden Oberlappenemphysem und einer hohen Belastbarkeit.
4. 149 Patienten mit einem nicht vorherrschenden Oberlappenemphysem und einer niedrigen Belastbarkeit.

140 Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, da ihr FEV1-Wert 20% oder weniger betrug. Die Überlebenschance wurde hier als zu gering eingestuft. Tabelle 5 gibt eine Übersicht der Ergebnisse (LVR vs. Medikamentengruppe).

Tab.5 Ergebnisse der klinischen Studie (NETT) - LVR vs. Medikamentengruppe

Ergebnisse Gruppen 1-4 LVR vs. Medikamentengruppe	1 (n=419)	2 (n=290)	3 (n=220)	4 (n=149)
Mortalitätsrisiko	=	<	>	=
Steigerung der Leistungsfähigkeit	>	>	=	=
Lebensqualität anhand SGRQ*	>	>	=	>

\*SGRQ = St. George`s Respiratory Questionnaire

NETT zeigt, dass bezüglich Lungenfunktion und Lebensqualität Subgruppen profitieren. Diese sind Patienten mit schlechter Belastbarkeit vor der Therapie, Heterogenität und Oberlappendominanz des Emphysems.

Insgesamt zeigt die Studie, dass die LVR die Chance bietet, die Leistungsfähigkeit zu steigern sowie die Lebensqualität und Lungenfunktion zu verbessern. Sie verleiht keine Überlebensvorteile gegenüber der Medikamentengruppe. Die totale Sterblichkeitsrate betrug in der LVR- und Medikamentengruppe 0,11/Jahr. Hier war keine erhebliche Differenz zwischen beiden Gruppen zu erkennen (Fishman AP et al., 2003).

- Lungentransplantation

Die Lungentransplantation gilt als Ultima Ratio bei schwersten Formen der COPD. Sie kann angewandt werden, wenn alle anderen Therapiemöglichkeiten bereits ausgeschöpft wurden und die Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten ohne Lungentransplantation eingeschränkt ist. Kontraindikationen sind akute Infektionen, Nieren-, Leberinsuffizienz oder weiterhin anhaltender Nikotinkonsum. Mit zunehmendem Alter steigen die peri- und postoperativen Risiken deutlich an, so dass diese Therapie für Patienten jenseits des 60. Lebensjahres eher nicht in Betracht kommt. Die Transplantation kann einzeitig oder zweizeitig bilateral durchgeführt werden. Limitierender Faktor ist die geringe Anzahl von Spenderorganen sowie die hohe Mortalitätsrate. Es ist eine Behandlungsmethode, welche die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit eines Patienten steigern kann. Nach Transplantation muss lebenslang immunsupprimiert werden. Hauptkomplikationen sind Infektionen und eine chronische Abstoßung des transplantierten Organs (Pfeifer M, 2006; Köhler D, 2007).

### **1.9.6 Bronchoskopische Lungenvolumenreduktion (BLVR)**

Die kritische Analyse der Ergebnisse des NETT-Trials zeigt ein relevantes OP-bedingtes Risiko. In der Konsequenz wurden Verfahren entwickelt, die auf bronchoskopischen Interventionen basieren und eine Lungenvolumenreduktion bei vermindertem operativen Risiko zum Ziel haben.

Die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion stellt eine minimal-invasive Alternative zu dem chirurgischen Eingriff der Lungenvolumenreduktion dar. Die bronchoskopischen Lungenvolumenreduktionsverfahren lassen sich wie folgt einteilen:

- 1) blockierende Verfahren (Pulmonx Valve, EBV)
- 2) nicht-blockierende Verfahren
  - a) Coil
  - b) BTVA
  - c) PLVR

#### **ad 1 Lungenvolumenreduktion - bronchoskopische, minimal-invasive Ventilimplantation**

Die Lungenvolumenreduktion erfolgt mittels Implantation von endobronchialen Ventilen (EBV). Es ist ein blockierendes Verfahren. Die neueste Generation der Ventile kann über den Arbeitskanal des Bronchoskops direkt auf gewünschter Segmentebene implantiert werden. Die Entfaltung des Ventils erfolgt über den Rückzug einer Schutzhülle. Die Entwicklung der Ventile verlief über den Weg der Blockade durch Biomaterialien. Ziel dieser Blockade ist es eine Resorptionsatelektase zu erreichen.

Die Vorgänger der heutigen endobronchialen Ventile sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden:

1996 erzeugte Sabanathan mittels Silikonballons und schwammartigen Stents Atelektasen. 2003 veröffentlichte er seine Ergebnisse. Fünf von acht Patienten zeigten eine Verbesserung der Luftnot, Belastbarkeit und eine Reduktion des Medikamentenbedarfs (Sabanathan S et al., 2003).

Ingenito entwickelte einen Gewebekleber, mit dem Bronchialäste verklebt und so von Zirkulation ausgeschlossen wurden. Seine tierexperimentellen Versuchsergebnisse publizierte er im Jahre 2001. Die ersten klinischen Ergebnisse ergaben eine Verbesserung der Vitalkapazität, des Dyspnoe-Scores und der 6-Min-Gehstrecke. Dabei gilt, je mehr Segmente verstopft werden, desto stärker sind die Verbesserungen in den einzelnen Punkten zu verzeichnen. Die Gewebeschrumpfung wird bis in den Alveolarraum erzeugt und kollaterale Belüftung kann ausgeschlossen werden. Nachteilig ist die Irreversibilität dieses Verfahrens (Ingenito E et al., 2001).

2001 kamen Ballonkatheter zur Durchführung von Bronchusblockaden auf den Markt. Deren Weiterentwicklung mündete in Okklusallstents (Fa. Pulmonx). Dieses Maschengeflecht mit Silikonmantel wird über ein Bronchoskop in die jeweiligen Segmente implantiert. Pilotstudien hierüber zeigen eine Verbesserung der statischen und dynamischen Lungenfunktionsparameter (Freitag L et al., 2004; Freitag L, 2009).

Das Einbringen von Klebern oder Verschlussstopfen führt zu einer Resorptionsatelektase und einer kompletten Blockade des jeweiligen Segmentes. Endobronchiale Ventile dagegen zielen darauf ab, auf Lappenebene eine Belüftung zu verhindern, jedoch eine lokale Expiration zu gewähren. Hypothesen zur Wirkungsweise der Ventile sind des Weiteren:

- a) Volumenverkleinerung, welche zu einer besseren Position des Zwerchfells führt.
- b) Verschluss besonders kranker Lungenareale verbessert die Arbeit der restlichen Lunge.
- c) Areale, die durch die Überblähung komprimiert wurden, können nach Volumenreduktion wieder besser arbeiten.

Es gibt auf dem heutigen Stand der Entwicklung zwei Technologien, die weiterführend beschrieben werden.

### **IBV - intrabronchiales Ventil**

Das Ventil besteht aus einer Kunststoffmembran und einem Nitinolgeflecht. Es weist die Form eines aufgespannten Regenschirmes auf. Derzeit gibt es die Ventile in 4 verschiedenen Größen zwischen 5-7 mm.

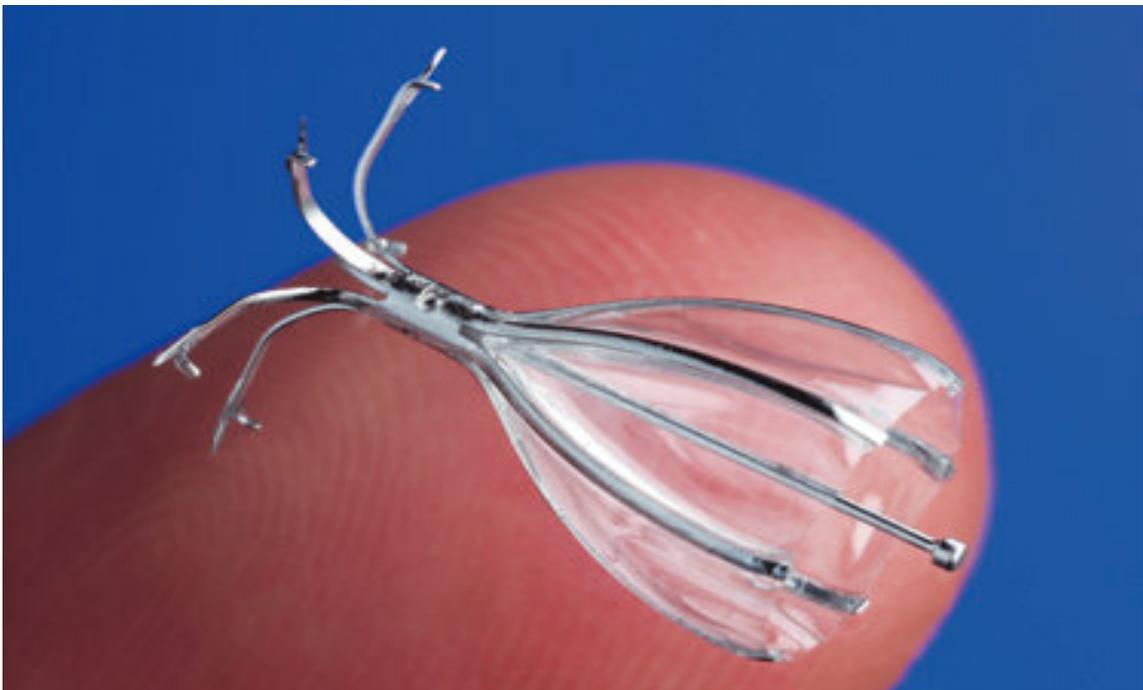


Abb.10 IBV - intrabronchiales Ventil (Olympus, 2012)

### **Endobronchialventile (EBV)**

Das Zephyr Endobronchialventil wurde ursprünglich von der Fa. Emphasys Medical Inc., USA, entwickelt. Aktuell wird über Fa. PulmonX, USA, vertrieben. Derzeit gibt es das Zephyr-Ventil in zwei Größen mit 4.0 und 5.5 mm Durchmesser.

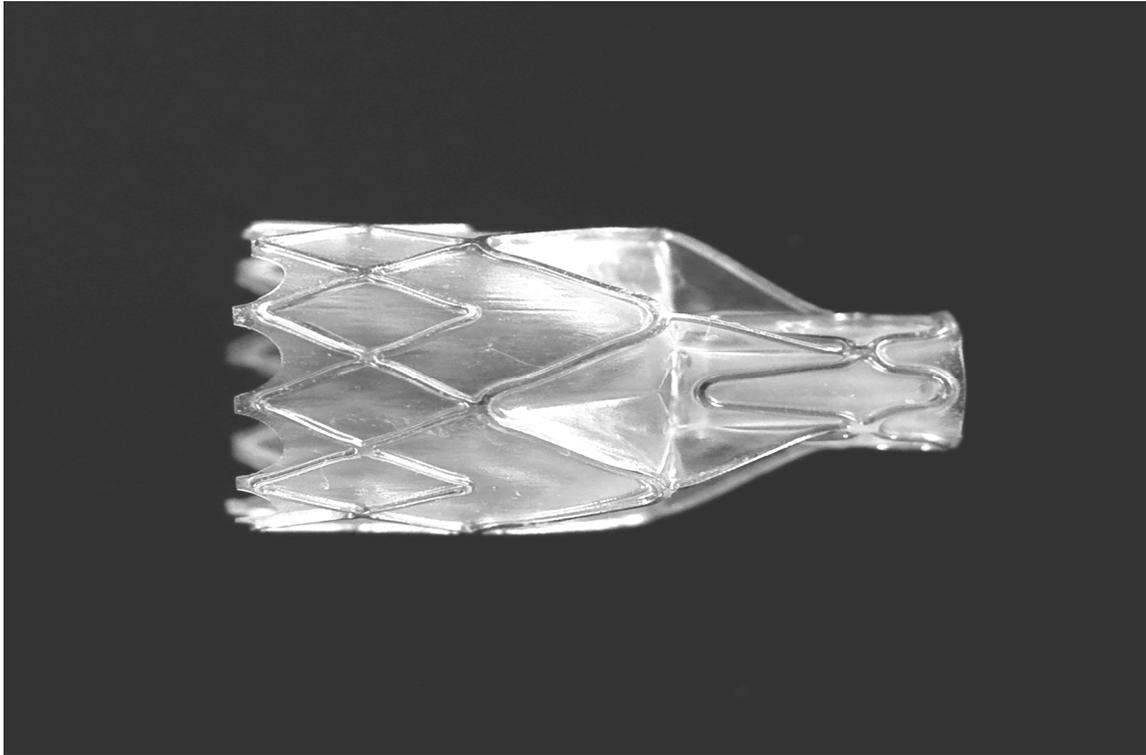


Abb.11 Zephyr Endobronchialventil (PulmonX, 2013)

### **Technischer Aufbau des Ventils**

Das Implantat besteht aus einem Einwegventil im Zentrum und einem Haltering, welcher zur Verankerung des Ventils im Luftweg dient und zur Bronchialwand hin abdichtet. Der Haltering ist aus dem elastischen Material Nitinol (Nickel/Titan). Rautenförmige Zellen sorgen für mehrere Kontaktpunkte mit der Bronchialwand, um ein Höchstmaß an Abdichtung zu erzielen. Das gesamte Implantat ist mit einem Silikon beschichtet, welches ein Wachstum des Gewebes durch den Haltering verhindern soll. Ein schützender Metallrahmen isoliert das Implantat und sorgt für gleich bleibende Ventilleistung (PulmonX, 2013).

### **Indikation EBV**

Das Ventil bewirkt eine Entlüftung der nachgeschalteten Lungensegmente bei Expiration. Das Ventil öffnet sich bei niedrigem Druck, schließt sich aber schnell, sobald die Richtung des Luftstroms umgekehrt wird. Es verhindert, dass weitere Luft bei Inspiration in das Lungensegment eindringt. Bei Patienten mit heterogenem

Emphysem tritt eine Verbesserung der Lungenfunktion ein. Luft und Schleim werden beim Ausatmen über das Ventil abgeführt.

### **Kontraindikation EBV**

Als absolute Kontraindikationen gelten aktive Infektion der Lunge vor Implantation, Nickel-Titan- und/oder Silikonallergie und Kontraindikation zur Bronchoskopie. Kritische Indikationsprüfung ist nötig bei vorheriger Lungentransplantation, chirurgischer LVR, medianer Sternotomie oder Lobektomie,  $\alpha$ 1-Antitrypsin-Mangel, kongestiver Herzinsuffizienz oder vor kurzem aufgetretenen Myokardinfarkt. Relative Kontraindikationen sind große Emphysem-Blasen in dem nicht-anvisierten Bereich der Lunge und  $FEV1 < 15\%$  vom Sollwert (SW).

Das Ventil vom Zephyr-Typ ist ein permanentes Implantat. Bei Komplikationen, wie Verschlechterung der Dyspnoe, Migration des Ventils oder Infektion, muss das Ventil entfernt werden. Ein weiteres bekanntes Risiko ist das Auftreten eines Pneumothorax.

Die größte Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit der Ventilimplantation ist die VENT-Studie (Valve For Emphysema Palliation Trial, Scirba F et al., 2010). Sie beschäftigte sich mit der Frage, ob eine Reduktion der Überblähung, eine Verbesserung der Lungenfunktion und Leistungsfähigkeit durch bronchoskopische Ventilimplantation möglich ist. Dabei wurden in einer randomisierten offenen Studie 220 Patienten Ventile implantiert, während die Kontrollgruppe, mit 101 Patienten, medikamentös behandelt wurde. Im Ergebnis kam es bei der Interventionsgruppe zu Verbesserungen der Lungenfunktion ( $FEV1$ ), Leistungsfähigkeit (6-Minuten-Walk-Test (6-MWT)) und der Symptome (SGRQ).  $FEV1$  stieg in der Interventionsgruppe um 1% an. Der 6-Minuten-Walk-Test verbesserte sich im Mittel mit 9,3 m klinisch jedoch nicht relevant. Nach 90 Tagen waren die Komplikationen in der Interventionsgruppe weit höher als in der Kontrollgruppe ( $n = 214$  vs.  $n = 87$ ), darunter stationär zu behandelnde Exazerbationen der COPD (7,9 vs. 1,1%;  $p = 0,03$ ) und Hämoptysen (6,1 vs. 0%;  $p = 0,01$ ). Zudem nahm die Komplikationsrate mit der Zeit zu.

Die VENT-Studie konnte bei insgesamt geringen Effekten aufzeigen, dass gewisse Subgruppen von der bronchoskopischen Ventilimplantation ein Benefit erfahren. Zum einen profitieren Patienten mit heterogenem Emphysem ( $FEV1$ -Anstieg + 11%) und

zum anderen Patienten mit vollständigen Interlobulärfissuren in den präinterventionellen CT-Bildern (FEV1-Anstieg + 16,2%). Bei letzteren ist anzunehmen, dass keine kollaterale Ventilation (CV) stattgefunden hat (Sciurba F et al., 2010).

Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Kollateralventilation eine Volumenreduktion verhindert und damit einen relevanten Faktor für den Misserfolg der Therapie darstellt. Das Phänomen der kollateralen Ventilation ist lange bekannt.

Van Allen konnte vor etwa 80 Jahren eine erneute Belüftung von Lungenarealen nachweisen. Es kam zu einer Wiederbelüftung von Lungenabschnitten, die bereits blockiert waren. 1931 nannte er dieses Phänomen erstmalig kollaterale Respiration (Van Allen et al., 1931).

Der heutige Stand der Forschung weist nach, dass es Verbindungskanäle und Poren (Lambert-Kanäle, Kohn-Poren) gibt, über die eine interalveoläre Ventilation, unter Umgehung des normalen Atemweges, stattfindet. Im Verlauf der emphysematösen Destruktion nehmen die Kollateralen zu (Voshaar, Th, 2008).

Die kollaterale Ventilation könnte erklären, warum z.B. in der VENT-Studie weniger als die Hälfte der Patienten eine Atelektase nach Ventilimplantation entwickelt. Kenntnisse über ventilatorische Kollateralen und deren Vorhersage sind für den Behandlungserfolg eines Emphysems von großer Bedeutung. In diesem Zusammenhang wurde ein bronchoskopisches Messverfahren entwickelt, mit dem Kollateralventilation zwischen Lungenlappen gemessen werden kann. Eine genauere Erläuterung dieses Chartis-Systems erfolgt in einem späteren Abschnitt (s. 5.5).

#### **ad 2a**

Zu dem nicht-blockierenden Verfahren zählt das „**Lung Volume Reduction Coil**“ (Fa. PneumRx, Inc., Mountain View, Calif., USA). Das Coil ist eine Drahtspirale aus dem biokompatiblen Material Nitinol.

Bronchoskopisch werden etwa 10 Coils in das betroffene Lungenareal eingesetzt. Das Einführen der Nitinolspiralen erfolgt in einer gestreckten geraden Form. In korrekter Position wird das Bronchoskopführungssystem zurückgezogen und der Nitinoldraht nimmt seine Spiralform ein. Durch diese Formveränderung wird erkranktes Gewebe

zusammengezogen. Gleichzeitig werden die elastischen Eigenschaften des erkrankten Bereiches verbessert. Ein Coil hat eine Länge von 100-125 mm. Die Lungenvolumen reduzierende Wirkung dieses Verfahrens ist unabhängig von einer möglichen Kollateralventilation (Herth F et al., 2010).

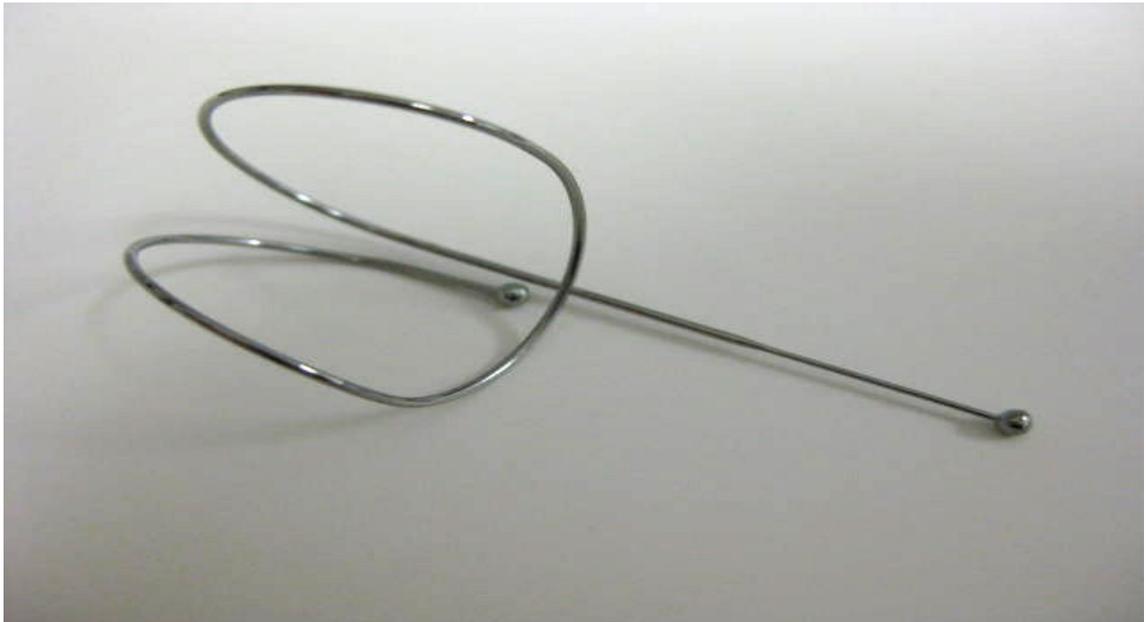


Abb.12 Lung Volume Reduction Coil (PneumRX, 2013)



Abb.13 Coils im rechten Oberlappen (Universitätsklinikum Halle (Saale), 2012)

Felix Herth et al. haben in einer Pilot-Studie 11 Patienten mit dem Coil-Verfahren behandelt. 10 Patienten davon erhielten eine zweite Behandlung. Die kleine Gruppe der Patienten, mit einem vorherrschend heterogen auftretenden Emphysem, zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktionswerte im Bereich Lungenvolumen, 6-MWT sowie eine allgemeine Verbesserung der Lebensqualität. Als Komplikationen traten Dyspnoe, Husten, COPD-Exazerbationen und Brustschmerzen auf. Dabei ist bei 42% der Komplikationen kein Zusammenhang mit der Coil-Implantation herstellbar (Herth F et al., 2009).

**ad 2b**

Zu den irreversibel nicht-blockierenden Verfahren zählt die „**Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation, BTVA**“ (Fa. Uptake Medical, Seattle, Wash., USA).

Über ein Standardbronchoskop wird mittels eines Ballonkatheters erwärmter Wasserdampf in ein vom Emphysem betroffenes Lungenareal eingeleitet. Die Wasserdampfablation erfolgt ca. 3-10 Sekunden pro Bronchialareal. Der warme Wasserdampf setzt einen thermischen Schaden, durch den ein natürlicher Wundheilungsprozess angeregt wird. Der fibrosierende Narbenbildungsvorgang lässt das betroffene Areal schrumpfen, insgesamt kann eine Volumenreduktion erreicht werden. Neben dem Lung Volume Reduction Coil ist auch dieses Verfahren unabhängig von einer Kollateralventilation (Herth F et al., 2010).

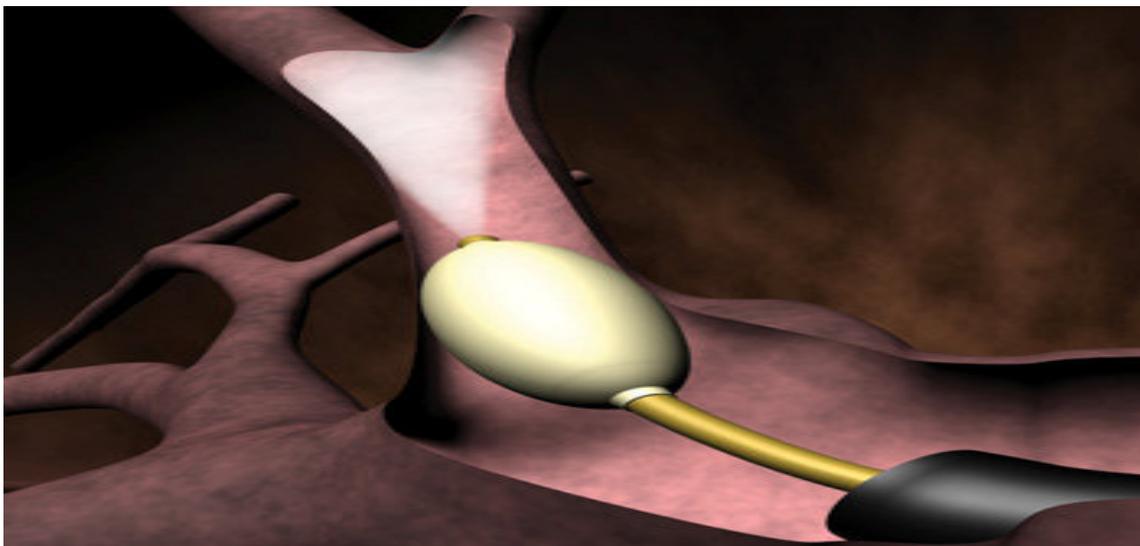


Abb.14 Bronchoscopic Thermal Vapor Ablation (BTVA) (Uptake Medical, 2011)

Felix Herth et al. haben in einer ersten Studie Patienten unilateral mit der BTVA-Methode behandelt. Im Anschluss an die Behandlung konnte röntgenologisch bei allen Patienten im Bereich des Zielbronchus eine Lungenvolumenreduktion dargestellt werden. Im Rahmen des follow-up (30 Tage post interventionem) konnte eine Verbesserung des FEV1-Wertes von 13,4%, des VC-Wertes von 6,3% und des RV-Wertes von 7,9% verzeichnet werden. Negative Vorfälle zeigten Patienten in Form von Exazerbationen und Hämoptysen (Herth F et al., 2009).

**ad 2b**

Eine weitere irreversible, nicht-blockierende Methode der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ist die „**Polymeric Lung Volume Reduction, PLVR**“ (Fa. Aeris Therapeutics, Inc., Woburn, Ma., USA).

Dabei wird über ein Bronchoskop ein Katheter in das betroffene Areal der Lunge eingeführt, über den ein Hydrogel-Schaum injiziert wird. Dieser Schaum induziert eine lokale Inflammation, die ähnlich der Dampfablation über eine Vernarbung zur Gewebeschrumpfung führt und damit zur Lungenvolumenreduktion (Herth F et al., 2010). Eine 2009 veröffentlichte Studie (Herth F et al., 2009) konnte zeigen, dass 6 Monate nach PLVR lungenfunktionelle Verbesserungen resultieren.

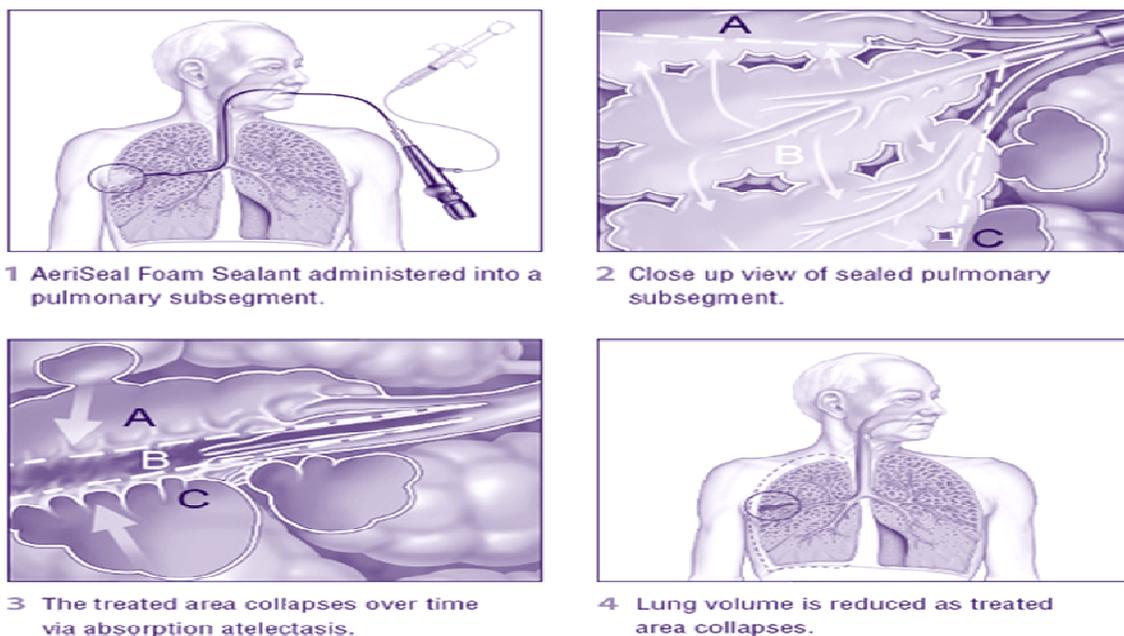


Abb.15 Polymeric Lung Volume Reduction (PLVR) (Aeris Therapeutics, 2012)

**2 Zielsetzung**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, anhand von prä- und postinterventionell erhobenen Lungenfunktionsparametern das Verfahren der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels endobronchialer Ventilimplantation zu evaluieren. Dabei soll anhand einer konsekutiven Fallserie außerhalb kontrollierter Studien insbesondere auf folgende Fragestellung eingegangen werden:

- Reichen im Rahmen der Krankenversorgung außerhalb kontrollierter Studien die routinemäßig erhobenen Lungenfunktionsparameter für die Bewertung des Therapieerfolges aus?
- Hat die Lokalisation des Emphysems Einfluss auf das Ausmaß des Therapieerfolges?
- Gibt es einen Zusammenhang zwischen dem präoperativen COPD-Grad und dem Wirkungsgrad der Ventilimplantation?
- Sind die Lokalisation und Anzahl der Ventile von Bedeutung?
- Haben die Lungenfunktionsausgangswerte Einfluss auf die Veränderung der Werte post implantationem?

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

In unseren Anwendungsbeobachtungen wurden 33 Patienten (26 Männer und 7 Frauen), im Alter zwischen 46 und 79 Jahren zwischen 2005 und 2008 eingeschlossen. Alle Patienten wurden im Arbeitsbereich Pneumologie der Charité, Campus Mitte behandelt. Die Patienten nahmen alle freiwillig und mit Einverständnis an der Anwendungsbeobachtung teil.

Alle 33 Patienten litten unter einer schweren COPD (GOLD-Stadium III n = 10; GOLD-Stadium IV n = 23), sie wiesen im CT alle ein ausgeprägtes Lungenemphysem auf.

Bei 32 Patienten zeigte sich ein bilateral verteiltes Lungenemphysem, bei einem Patienten lediglich einseitig auftretend.

Bei allen 33 Patienten zeigte das Emphysem eine ausgeprägte Heterogenität, d.h. Areale ausgeprägter Veränderungen und weniger emphysematös veränderte Areale liegen nebeneinander vor.

Die Emphysem betonten Areale zeigten sich bei 14 Patienten im rechten Oberlappen, bei 6 Patienten im linken Oberlappen, einmal in beiden Unterlappen betont, einmal im rechten Unterlappen, einmal im Mittellappen sowie bei 4 Patienten im linken Unterlappen.

24 Patienten gaben an, in der Vergangenheit über mehrere Jahre geraucht zu haben. Dabei wurde die Rauchdosis der ehemaligen Raucher zwischen 5 und 90 pack years (py) angegeben. Im Durchschnitt erreichte die Rauchdosis der ehemalig Rauchenden 54 py.

Die Patienten wurden stationär aufgenommen und mehreren diagnostischen Untersuchungsverfahren unterzogen. Darunter zählten eine Computertomographie (Thorax), Bronchoskopie und die Messung der Lungenfunktionsparameter. Die Lungenfunktionswerte VC, TLC, FEV1 und RV%/TLC wurden bei allen 33 Patienten 3-4 Tage prä implantationem sowie 3-4 Monate post implantationem gemessen.

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel 97-2003 und SPSS Statistics Version 20 verwendet.

### **3.2 Evaluationsphase und Therapie**

Die stationäre Aufnahme erfolgte bei 33 Patienten zur Therapieoptimierung und Evaluation einer bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion (BLVR) mittels Ventilimplantation.

Auf den ersten stationären Aufenthalt zur Implantation der Ventile folgte der zweite stationäre Aufenthalt 3-4 Monate später, zur Re-Evaluation.

### **3.3 Bronchoskopische Ventilimplantation**

Die bronchoskopische Intervention erfolgte unter Sedierung mit Midazolam (Dormicum® 2,5-10 mg) und Lokalanästhesie mittels Prilocain (Xylonest® 2% 10-20 ml). Während der Bronchoskopie wurden die Patienten unter kontinuierlicher Messung der peripheren Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz überwacht. Die Implantation der Endobronchialventile (EBV) erfolgte entsprechend den zu der Zeit geltenden Empfehlungen des Herstellers. Zu den Ventilimplantationsschritten gehörten Laden des Zephyr-EBV, Platzierung des Einführkatheters und die Platzierung des Zephyr-EBV. Folgende Bilder zeigen die Vorbereitungsschritte.

zu 1) Laden des Zephyr-EBV

Die trichterförmige Vorrichtung bis zu einem Widerstand auseinanderziehen.



Abb.16 Laden des Zephyr-EBV-Trichters (PulmonX, 2010)

zu 2) Platzieren des Einführkatheters

Den Einführkatheter in den Injektor platzieren und in der Führung des Injektors bis zum Anschlag zurückziehen.



Abb.17 Platzieren des Einführkatheters (PulmonX, 2010)

Die Schieberspitze in den Trichter einführen. Das Ventil gelangt in das Einführgehäuse.



Abb.18 Platzieren des Einführkatheters (PulmonX, 2010)

zu 3) Platzieren des Zephyr-EBV

Der Einführkatheter wurde über ein flexibles Bronchoskop (Arbeitskanaldurchmesser mindestens 2,8 mm und -länge 550 mm) in den jeweiligen Zielbronchus eingeführt. Nach initialer Vermessung des Ostiums erfolgte peripher die Bestimmung des Atemwegsdurchmessers mittels seitlich vom Katheter abstehender Kunststoffflügel. Die Ventilgröße konnte hierüber ermittelt werden. Die Größen 4.0 und 5.5 mm Durchmesser mit einem jeweiligen Anpassungsbereich stehen zur Verfügung (Zephyr

4.0 = 4,0-7,0 mm; Zephyr 5.5 = 5,5-8,5 mm). Nun wurde das komprimierte Zephyr-Ventil in die Distalspitze des Katheters vorgebracht, über einen Aktivierungsknopf herausgepresst, und so unter Ausdehnung freigesetzt. Die Implantation wurde postinterventionell mittels Thorax-Röntgenaufnahme, Thorax-CT und bronchoskopisch überprüft.

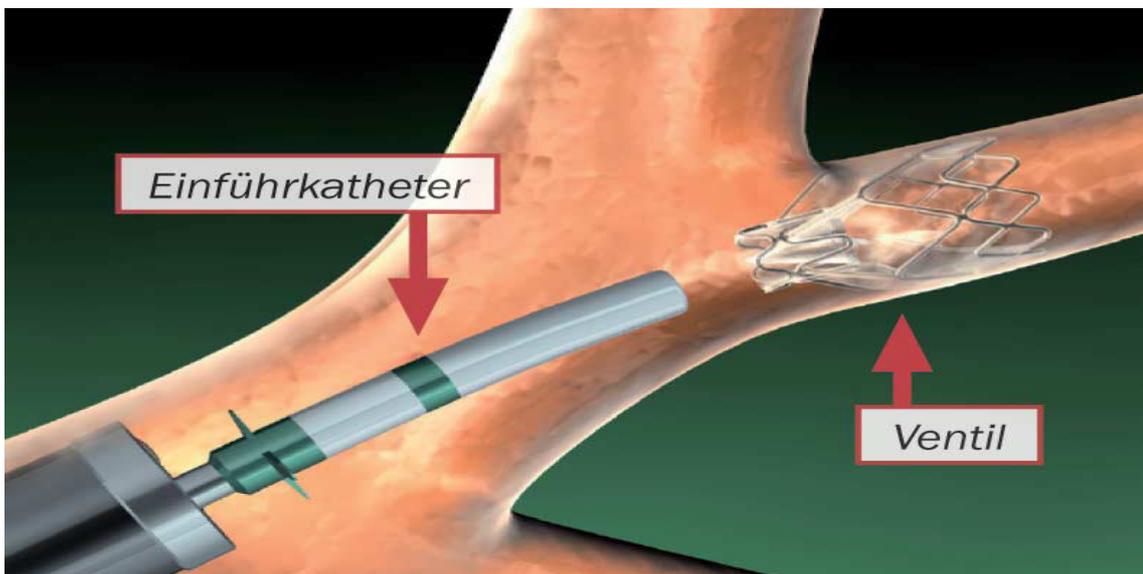


Abb.19 Bronchoskopischer Zugang, Ventilimplantation mittels Einführkatheter, Zephyr Endobronchialventil (PulmonX, 2010)

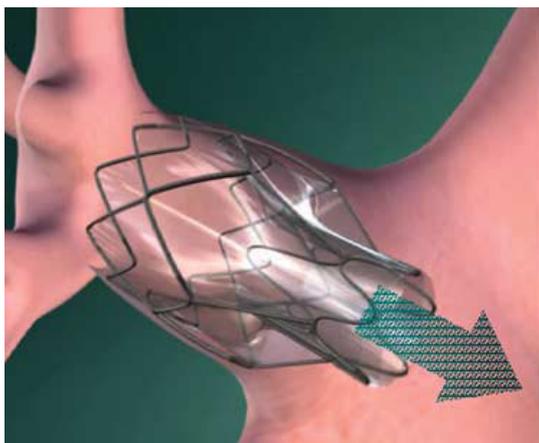


Abb.20 Luftausstrom bei Expiration (PulmonX, 2010)

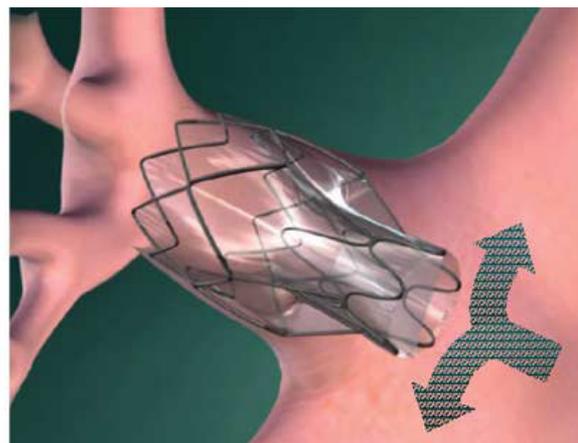


Abb.21 Lufteinstrom bei Inspiration wird verhindert (PulmonX, 2010)

**4 Ergebnisse**

**4.1 Aufbau der klinischen Anwendungen**

Um mögliche Auswirkungen der Ventilimplantation auf die Lungenfunktionswerte der betroffenen Patienten zu registrieren, wurden bei allen Patienten vor und nach der Ventilimplantation die Lungenfunktionswerte gemessen.

Dazu zählen die Totale Lungenkapazität (TLC), die relative Überblähung (RV%/TLC), die Einsekundenkapazität (FEV1) und die Vitalkapazität (VC).

Als Prä-Wert ist der jeweilige Lungenfunktionswert zu sehen, welcher bei allen Patienten einige Tage vor Ventilimplantation gemessen wurde. Dem gegenüber steht der Post-Wert, welcher 3-4 Monate nach der Implantation erhoben wurde.

Um die Wirkung der Therapie zu bewerten, wurden für alle Zielgrößen jeweils die Differenz zwischen Post- und Prä-Wert berechnet. Eine Differenz von  $\geq 10\%$ , bzw.  $\leq -10\%$  wird als klinisch relevante Veränderung angenommen.

Allen 33 Patienten wurden bronchoskopisch zwischen 1-4 Ventile vom Zephyr-Typ in das jeweilig Lungenemphysem betonte Lungenareal implantiert.

19 Patienten erhielten 3 Ventile, 8 Patienten 4 Ventile, 5 Patienten 2 Ventile und einem Patienten wurde 1 Ventil implantiert.

**4.2 Anzahl der implantierten Ventile**

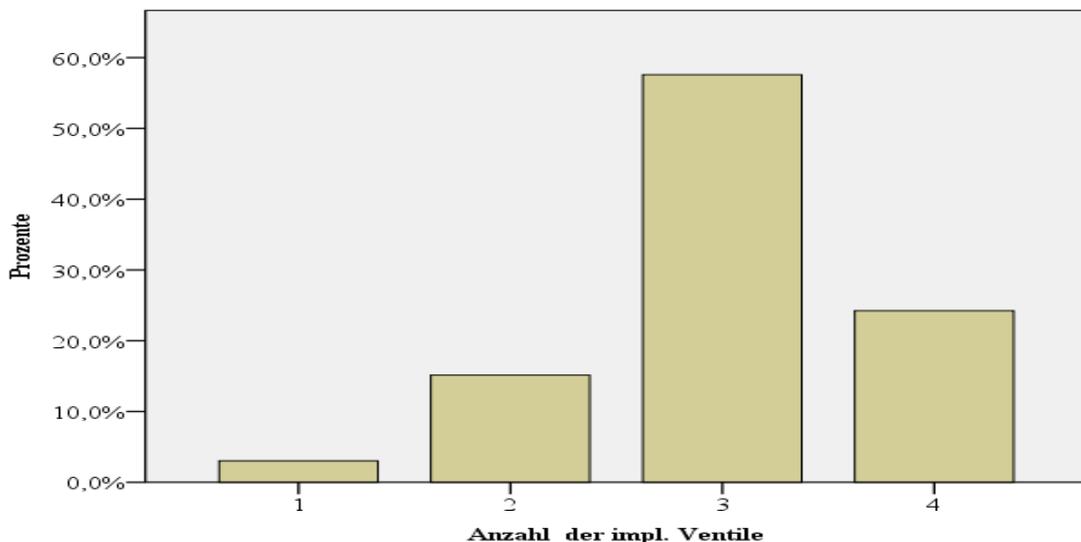


Abb.22 Häufigkeit der implantierten Ventilanzahl

**4.3 Alter bei Intervention**

Das Durchschnittsalter der Patienten bei Implantation lag bei 63 Jahren.

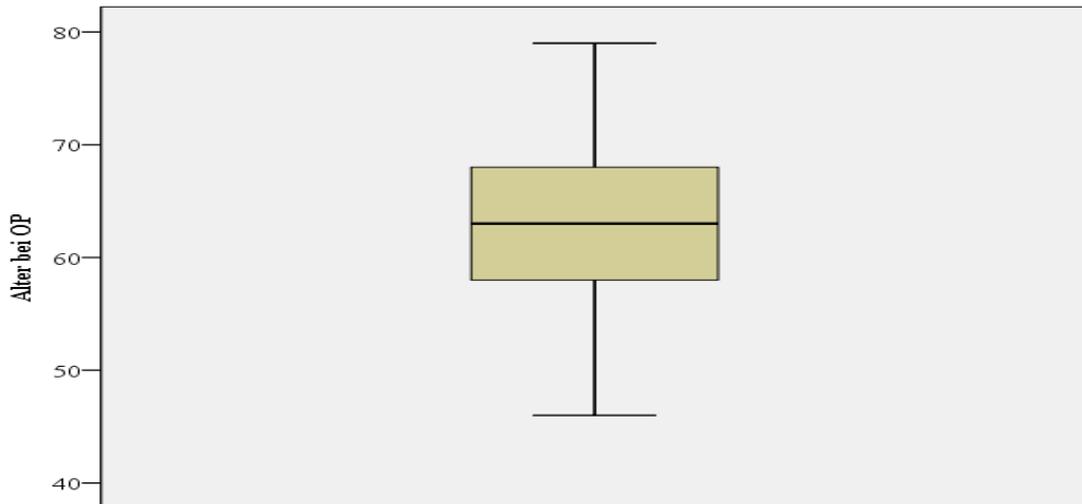


Abb.23 Altersverteilung bei Intervention

**4.4 COPD-Grad**

Nach GOLD-Einteilung lag die Verteilung bei n = 10 COPD Grad III und n = 23 COPD Grad IV.

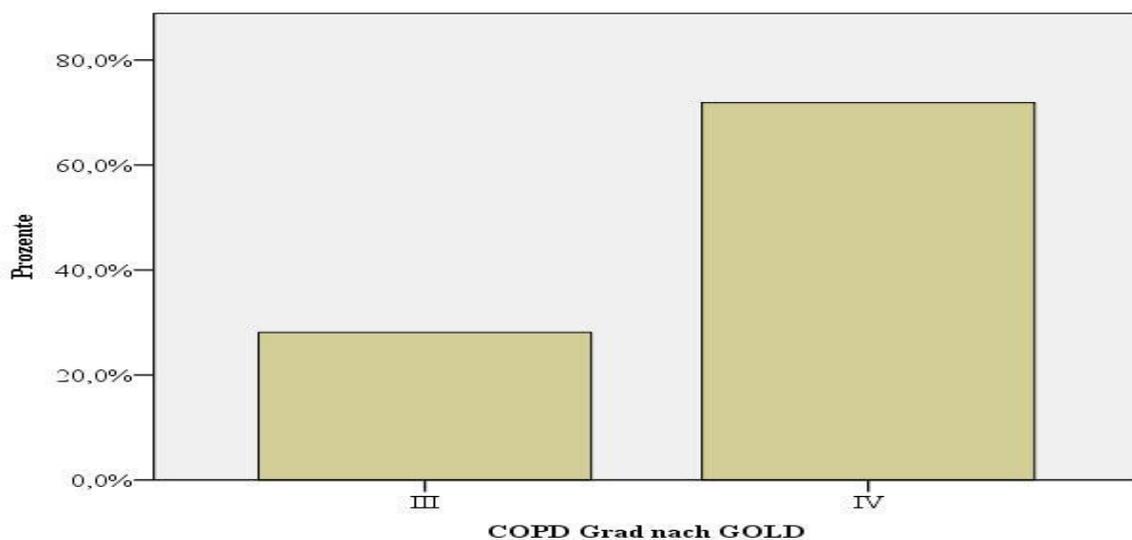


Abb.24 COPD-Grad-Verteilung

**4.5 Geschlechterverteilung**

Von den 33 Patienten waren 26 männlich und 7 weiblich.

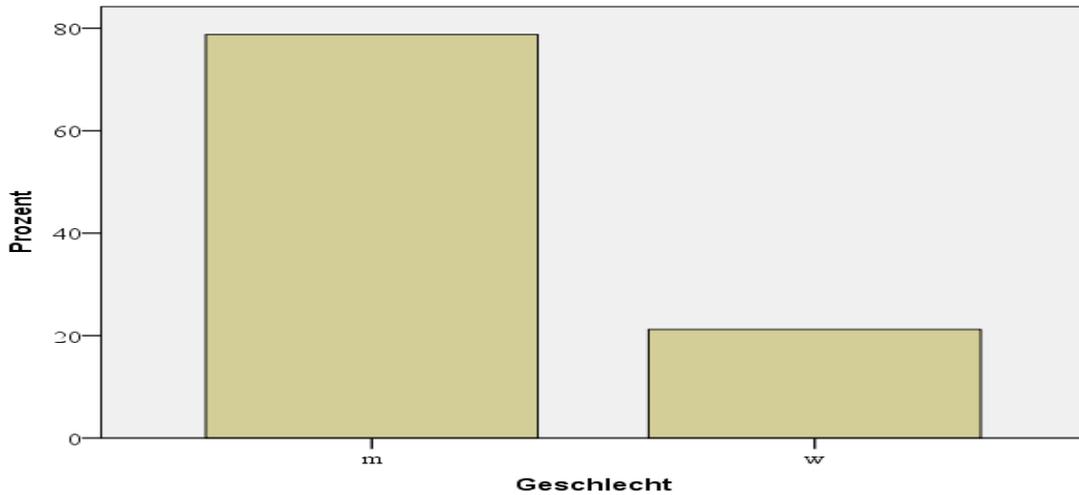


Abb.25 Verteilung der Geschlechter (m = männlich; w = weiblich)

**4.6 Lokalisation der Lungenemphyseme**

Die unterschiedliche Lage des Lungenemphysems bei den Patienten vor Implantation soll folgende Grafik darstellen.

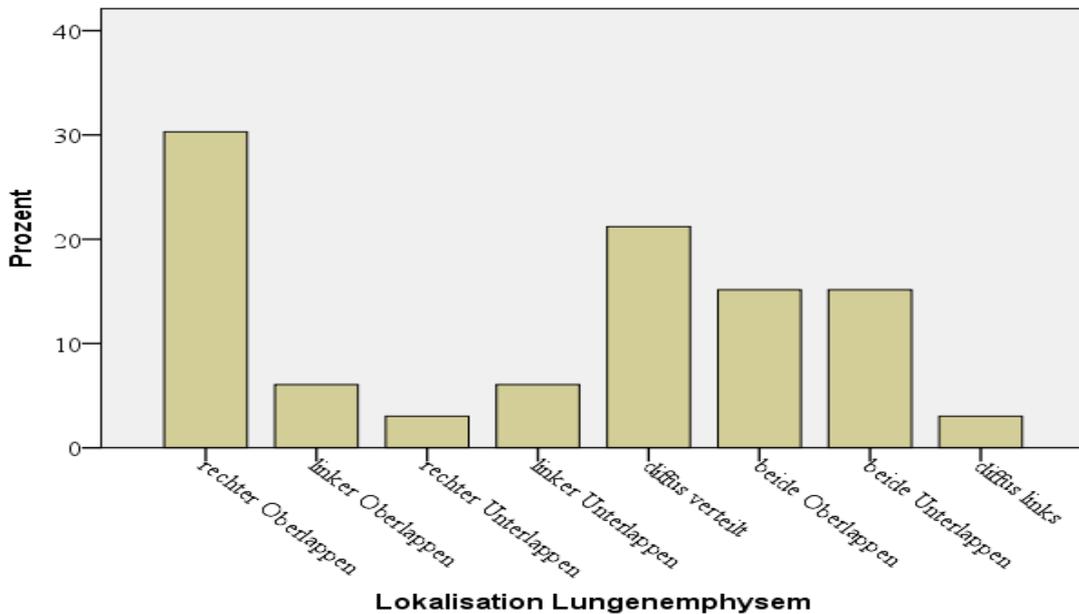


Abb.26 Lokalisation Lungenemphysem

**4.7 Lokalisation der Ventile**

Den Patienten wurden in das jeweilig Lungenemphysem betonte Areal („Ziellappen“) Ventile implantiert. Die Verteilung der Ziellappen wird in folgender Grafik aufgezeigt.

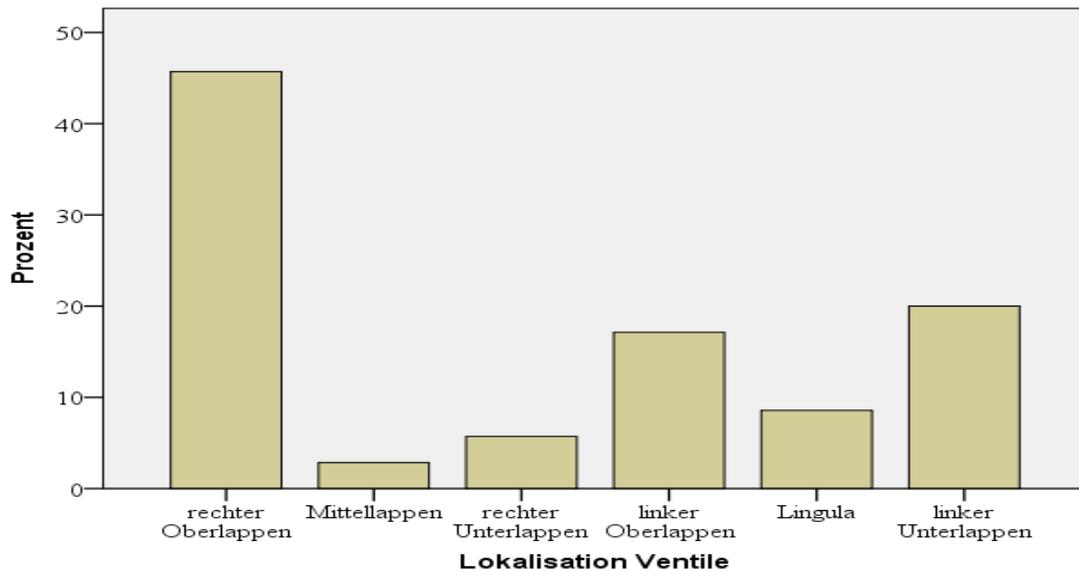


Abb.27 Lokalisation der Ventile

Die Ergebnisse über die Veränderung der einzelnen Lungenfunktionswerte sind in dem folgenden Abschnitt erläutert und in Tabellen und Grafiken dargestellt.

**4.8 Veränderungen einzelner Lungenfunktionsparameter**

**4.8.1 Veränderungen der TLC - Totale Lungenkapazität**

Die TLC-Veränderung bildet die Lungenvolumenreduktion ab. Von insgesamt n = 33 Patienten haben n = 16 Patienten eine Verminderung der TLC erfahren (48%).

Von den n = 16, die eine TLC-Verminderung aufwiesen, zeigten n = 7 (21%) eine klinisch relevante Veränderung, d.h. Veränderung  $\geq 10\%$ .

**Verläufe der einzelnen Patienten**

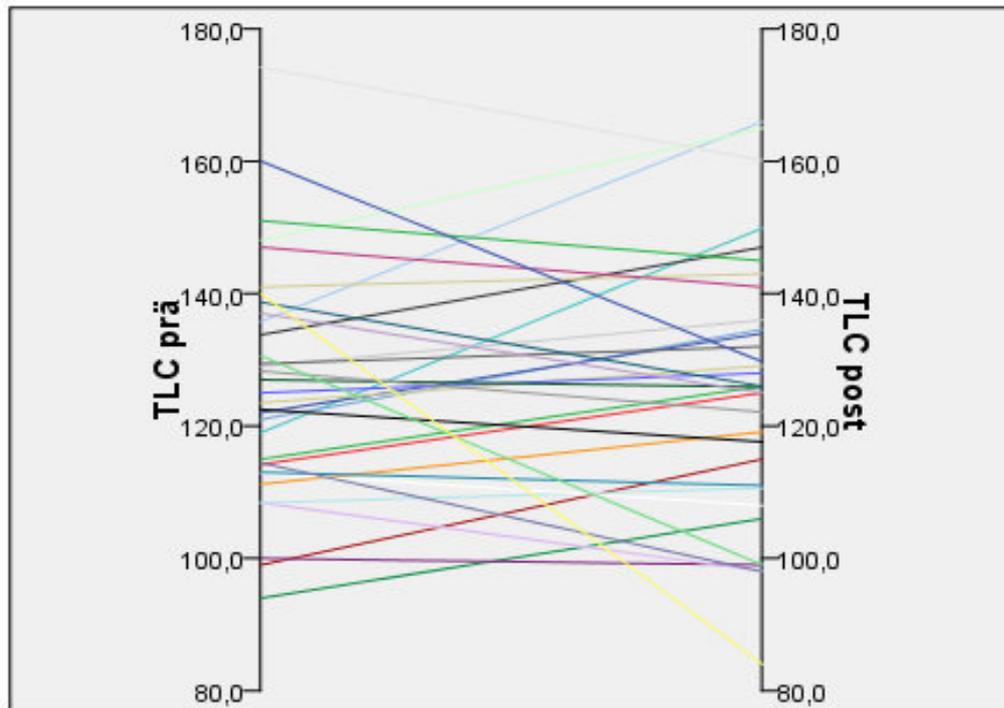


Abb.28 Verläufe der TLC einzelner Patienten

**4.8.2 Veränderung von RV%/TLC - relative Überblähung**

Von insgesamt n = 33 Patienten haben n = 19 eine Verminderung der relativen Überblähung erfahren. 4 Patienten davon klinisch signifikant vermindert ( $\geq 10\%$ ).

Die n = 19, welche eine RV%/TLC Absenkung aufwiesen, litten überwiegend (n = 14) an einer COPD des Grades IV - das entsprach 74% der Patienten mit RV%/TLC-Absenkung.

**Verläufe der einzelnen Patienten**

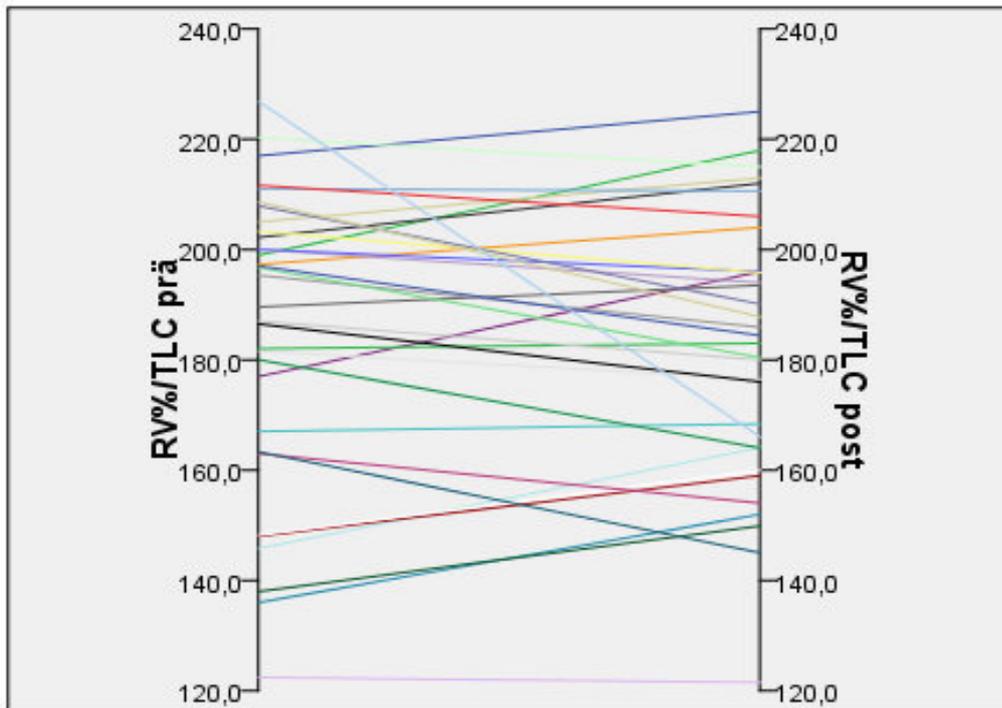


Abb.29 Verläufe von RV%/TLC einzelner Patienten

**4.8.3 Veränderung der FEV1 - Einsekundenkapazität**

Von insgesamt n = 33 Patienten haben n = 12 nach der Ventilimplantation eine Steigerung ihrer Einsekundenkapazität gezeigt.

Bei n = 9 von diesen 12 konnte eine  $\geq 10\%$  ige und somit klinisch signifikante Verbesserung registriert werden.

Von den n = 9 Patienten, die eine FEV1-Steigerung aufwiesen, hatten n = 5 Patienten die Ventilimplantation in die linke Lunge erhalten.

Die n = 12, die eine Flussverbesserung erreichten, wiesen überwiegend einen COPD Grad IV auf (n = 7; 58% ).

Bei n = 20 Patienten verschlechterte sich die Einsekundenkapazität. N = 1 davon klinisch relevant. Bei einem Patienten trat keine Veränderung ein.

**Verläufe der einzelnen Patienten**

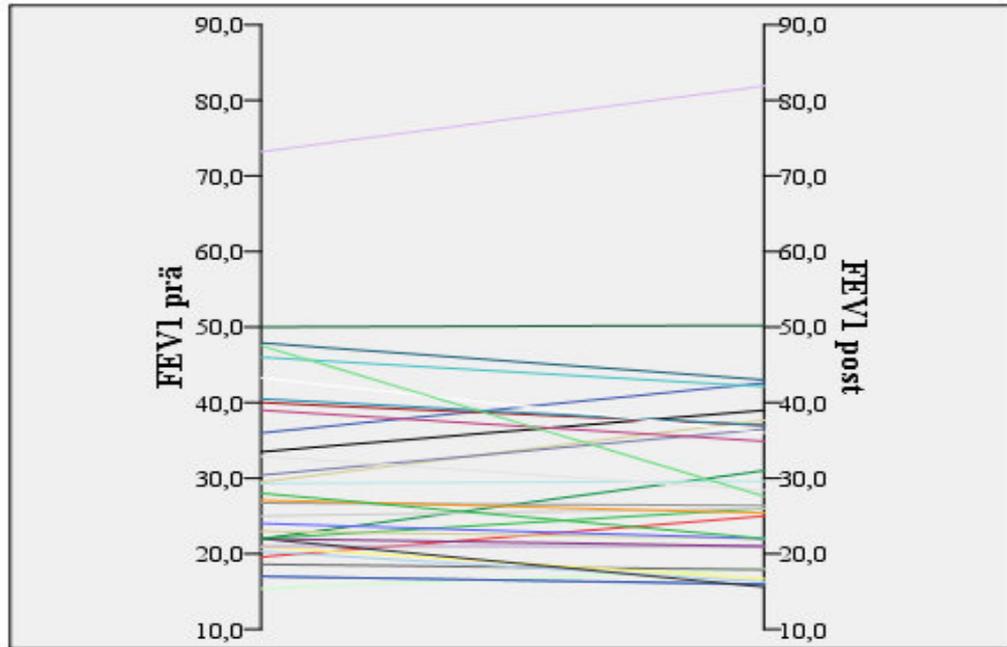


Abb.30 Verläufe der FEV1 einzelner Patienten

**4.8.4 Veränderung der VC - Vitalkapazität**

Von insgesamt n = 33 Patienten haben n = 14 einen VC-Anstieg zu verzeichnen.

Bei n = 9 von diesen 14 zeigte sich der VC-Anstieg in einem klinisch relevanten Ausmaß.

Es ist zu beobachten, dass insbesondere bei präinterventionell kleiner Vitalkapazität ein Anstieg der VC nach der Ventilimplantation erreicht werden konnte. Mit Ausnahme eines Patienten hatten alle 14 Patienten, die eine Verbesserung der Vitalkapazität erreichten, einen niedrigen VC-Wert prä implantationem (< 53% v. Soll).

13 der 14 Patienten mit dem VC-Anstieg wiesen eine COPD des Grades IV auf (93%).

**Verläufe der einzelnen Patienten**

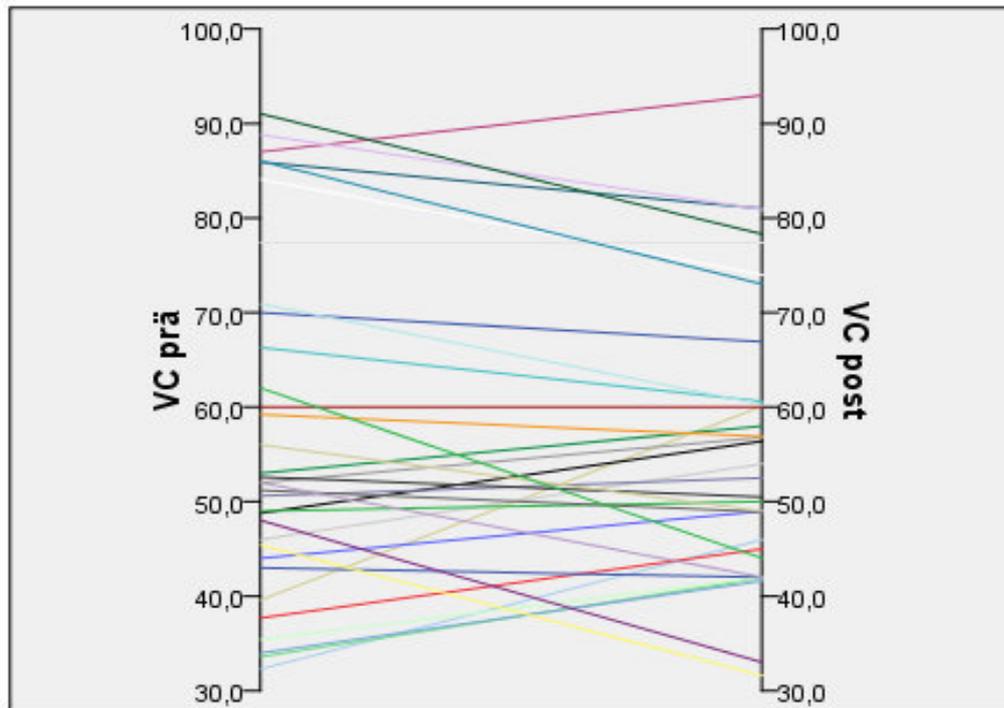


Abb.31 Verläufe der VC einzelner Patienten

**4.9 Zusammenhängende Ergebnisse**

**Lungenfunktionsverbesserung in Verbindung mit dem COPD-Grad**

Bei 60% der Patienten (n = 6/10) mit einer COPD Grad III nahm die Totale Lungenkapazität post implantationem ab. Bei 40% (n = 4/10) verminderte sich die relative Überblähung, bei 20% (n = 2/10) erhöhte sich die Vitalkapazität.

57% der Patienten (n = 13/23) mit einer COPD Grad IV zeigten eine Reduktion der relativen Überblähung.

48% (n = 11/23) zeigten eine Erhöhung der Vitalkapazität, 7 davon klinisch relevant ( $\geq 10\%$ ).

Somit haben 30% der Patienten mit einem COPD Grad IV ihre Vitalkapazität klinisch relevant erhöht. 39% davon (n = 9/23) verminderten die TLC.

**Zusammenhang zwischen einem Volumenreduktionserfolg von TLC und der Ventillokalisierung**

Bei  $n = 10$  Patienten (von  $n = 16$ ), die eine TLC-Verminderung zeigten, wurden die Ventile zu 63% in die rechte Lunge implantiert. Davon wiesen 6 Patienten zudem eine RV%/TLC-Verminderung auf.

**Zusammenhang zwischen einem Volumenreduktionserfolg im Bereich der Überblähung und der Ventillokalisierung**

Bei  $n = 11$  Patienten (von  $n = 19$ ) mit einer RV%/TLC-Verminderung, wurden die Ventile zu 58% in die rechte Lunge implantiert. Davon wiesen 6 Patienten zudem eine TLC-Verminderung auf.

**Auswirkung der Lungenvolumenreduktion von der TLC auf die RV%/TLC**

$N = 11$  Patienten wiesen sowohl eine TLC-, als auch eine RV%/TLC-Verminderung auf. 7 von 11 Patienten litten hierbei an einer COPD Grad IV (63%).

Die  $n = 7$  Patienten mit einer klinisch signifikanten TLC-Verminderung wiesen zudem alle eine RV%/TLC-Verminderung auf (100%).

**Zusammenhang zwischen dem FEV1-Anstieg und der RV%/TLC-Verminderung**

$N = 9$  Patienten hatten sowohl einen FEV1-Anstieg als auch eine RV%/TLC-Verminderung zu verzeichnen.

Somit verbesserten sich 75% (9/12) der Patienten mit einem FEV1-Anstieg auch in der Überblähung. Zudem zeigte sich bei diesen 9 Patienten auch überwiegend ein Anstieg der Vitalkapazität.

Mit Ausnahme eines Patienten haben alle Patienten mit einer klinisch signifikanten FEV1-Verbesserung ( $n = 9$ ) auch eine RV%/TLC-Verminderung. Das entspricht 89%. 2 Patienten davon zeigten eine signifikante RV%/TLC-Verminderung.

## 5 Diskussion

### 5.1 BLVR mittels Zephyr-Ventilimplantation reduziert die Totalkapazität

Die Analyse der Fälle der klinischen Anwendung zeigt, dass durch die EBV-Implantation eine messbare Lungenvolumenreduktion erreicht werden kann.

21% der Patienten (n = 7/33) zeigen 3 Monate post implantationem eine klinisch relevante ( $\geq 10\%$ ) Senkung der Totalkapazität. 5 Patienten davon (71%) zeigen prä implantationem eine hohe relative Überblähung (RV%/TLC) von  $\geq 196\%$  v. Soll (Mittelwert = 185.28% v. Soll).

Im Mittelwert bleibt die TLC unverändert, sie lag präinterventionell bei 126.5% (% v. Soll), postinterventionell bei 125.93% (% v. Soll).

Das endobronchial implantierte Ventil funktioniert durch Kontrolle des Luftstroms. Es findet lediglich eine Entlüftung der überblähten Lungenareale bei Expiration statt und das Lungenvolumen sinkt.

Die Volumenverminderung ist in der vorliegenden Fallserie unabhängig vom Alter.

Hinsichtlich der Wirkung einer Ventilimplantation auf die TLC liegen eine Reihe von Studien vor. Eine 2006 publizierte Studie konnte erstmalig zeigen, wie mittels EBV-Implantation eine Riesenbulla eines einzelnen Patienten erfolgreich behandelt werden konnte. Sie nahm hierbei etwa 1/3 des Hemithorax ein.

Bei den follow-up Untersuchungen 1 und 3 Monate post implantationem wurde eine stetige Minderung der Totalkapazität von 8,68 l auf 7,12 l nachgewiesen (Noppen M et al., 2006). Des Weiteren haben Yim A et al. 2004 in ihren ersten Ergebnissen endoskopischer Lungenvolumenreduktion eine Verminderung der TLC publiziert. Von 20 Patienten, welche die 12-monatige Studie vollständig absolvierten, verringerte sich das Gesamtvolumen im Mittelwert. Nachsorgeuntersuchungen 1 und 3 Monate post implantationem zeigten eine Verminderung von TLC  $7.03 \pm 1.60$  l (146.4% v. Soll  $\pm 30.8$ ) über  $6.50 \pm 1.77$  l (144.6% v. Soll  $\pm 60.9$ ) auf  $6.58 \pm 1.48$  l (141.1% v. Soll  $\pm 40.4$ ) (Yim A et al., 2004). Auch Venuta et al. zeigten in ihrer Studie (n = 13) einen Trend zur TLC-Verminderung 1 und 3 Monate post implantationem. Die TLC sank im Mittel von 7.9 (5.1-10.1 l) (123 % v. Soll 86-134) über 7.1 (4.8-8.5 l) (109% v. Soll 87-133) auf 7.0 (5-8.7 l) (110 % v. Soll 88-129) (Venuta F et al., 2005).

Snell et al. konnten einen vergleichbaren Trend zur TLC-Verminderung 1 Monat post implantationem von  $6.81 \text{ l} \pm 1.1$  (128% v. Soll) auf  $6.72 \text{ l} \pm 1.0$  festhalten. N = 6/10 Patienten zeigten eine TLC-Verminderung (Snell G et al., 2003).

Mit Ausnahme der Studie von Noppen et al. (Noppen M et al., 2006) zeigen die publizierten Studien im Mittelwert zwar einen Trend zur Verminderung der TLC nach endobronchialer Ventilimplantation, jedoch statistisch nicht signifikant.

Dieses Ergebnis ist vergleichbar mit unseren Daten aus dem klinischen Einsatz außerhalb streng kontrollierter Studien.

## **5.2 Die Bedeutung des FEV1-Wertes**

Die FEV1 ist das Volumen, was nach maximaler Inspiration forciert innerhalb 1 Sekunde ausgeatmet werden kann. Eine FEV1 von  $< 70\%$  der Vitalkapazität definiert das Vorliegen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD).

Die FEV1 ist ein Parameter, der in vorangegangenen Studien signifikant auf die Ventilimplantation reagiert hat. Die Studien von Toma et al., 2003 (prä  $0,79 \text{ l}$ ; post  $1,06 \text{ l}$ ; follow-up 4 Wochen;  $p = 0,025$ ), Yim et al., 2004 (prä  $0,75 \text{ l}$ ; post  $1,1 \text{ l}$ ; follow-up 4 Wochen;  $p = 0,09$ ) und jene von Venuta et al., 2005 (prä  $0,73 \text{ l}$ ; post  $0,92 \text{ l}$ ; follow-up 3 Monate;  $p = 0,01$ ), und von Wan IYP et al., 2006 (prä  $0,9 \text{ l}$ ; post  $10,7 \text{ l}$ ; follow-up 3 Monate;  $p = 0,007$ ) zeigen im Mittelwert statistisch signifikante Veränderungen der FEV1.

Allerdings ist dieser Wert großen Schwankungen unterworfen, da er von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist.

In der VENT-Studie (Sciurba F et al., 2010) konnte gezeigt werden, dass 6 Monate post implantationem der FEV1-Wert durchschnittlich um  $4,3 \%$  angestiegen ist. Im Rahmen der VENT-Studie wurden zwischen 2004 und 2006 insgesamt 321 Patienten in 2 Gruppen randomisiert. 220 Patienten wurden Ventile vom Zephyr-Typ implantiert, während die Kontrollgruppe ( $n = 101$ ) medikamentös behandelt wurde.

Dem FEV1-Anstieg von  $4,3\%$  in der Ventilgruppe stand ein FEV1-Abfall von  $- 2,5\%$  in der Kontrollgruppe gegenüber. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Sciurba F et al., 2010). Aus klinischer Sicht ist die Relevanz der durchschnittlichen Veränderung

der FEV1 jedoch fraglich. Während die VENT-Studie auf Veränderungen der Einsekundenkapazität und des 6-Minuten-Walk-Tests (6-MWT) einging, wurden Veränderungen der Totalkapazität, der Überblähung oder der Kombination beider Parameter nicht detailliert publiziert.

Die Daten aus unserer klinischen Anwendung zeigen mit einer durchschnittlichen FEV1-Verminderung von - 2,3% keine relevante Veränderung.

Bei 27% kommt es jedoch zu einer klinisch relevanten Verbesserung der FEV1 von  $\geq 10\%$  (n = 9/33).

### **5.3 Zusammenhang zwischen Volumenreduktion und Flussverbesserung**

Aus unseren klinischen Daten lässt sich ein Zusammenhang zwischen der RV%/TLC-Verminderung und dem Anstieg der FEV1 feststellen.

So haben insgesamt betrachtet 27% (n = 9/33) der Patienten sowohl eine RV%/TLC-Verminderung (3/9 klinisch relevant) als auch einen FEV1-Anstieg (8/9 klinisch relevant).

Auf die Gruppe der Patienten mit einem FEV1-Anstieg bezogen, gehen 9 Patienten (n = 9/12) mit einer gleichzeitigen RV%/TLC-Minderung einher. Eine FEV1-Verbesserung ist hier demnach zu 75% mit einer RV%/TLC-Verminderung gekoppelt.

Durch Atemwegsobstruktion und Lungenemphysem nimmt der Atemwegswiderstand bei vorherrschendem Bronchialkollaps zu. Die peripheren Atemflüsse sinken, eine Flusslimitation tritt ein. Aus unseren klinischen Daten geht hervor, dass durch die bronchoskopische Ventilimplantation 75% der Patienten mit einem FEV1-Anstieg auch einen Überblähungsrückgang aufweisen. Durch die Abnahme der Lungenüberblähung wird das Zwerchfell weniger nach kaudal gedrückt, wodurch sich die Zwerchfellatmung verbessert und die Atemarbeit ökonomischer wird. Die bei Überblähung vermehrte Totraumventilation geht zurück, während die Flussrate und somit die Einsekundenkapazität steigt.

Der Zusammenhang zwischen einem RV%/TLC-Abfall und FEV1-Anstieg (n = 9) ist in dem untersuchten Patientenkollektiv enger als derjenige zwischen einem TLC-Abfall und FEV1-Anstieg (n = 5).

Während 9 Patienten sowohl einen RV%/TLC-Abfall als auch einen FEV1-Anstieg verzeichnen, gibt es nur 5 Patienten, welche einen TLC-Abfall und einen FEV1-Anstieg aufweisen.

#### 5.4 Wer ist Responder?

Im Mittel zeigen unsere klinischen Daten keine spezifischen Veränderungen, vielmehr profitieren einzelne Patienten mit klinisch relevanter Lungenfunktionsverbesserung ( $\geq 10\%$ ). In Übereinstimmung mit den publizierten Daten zeigen unsere Ergebnisse, dass eine Responder-Gruppe von einer non-Responder-Gruppe zu unterscheiden ist.

Die Responder bezüglich einer Verminderung der Totalen Lungenkapazität zeigten sich in unserem Patientenkollektiv mit einem hohen RV%/TLC-Wert prä implantationem von  $\geq 196\%$  v. Soll. Gleiches konnten Kotecha et al. in ihrer Studie festhalten. Langzeiterfolge stellten sich bei denjenigen Patienten ein, welche eingangs der Studie eine höhere Totale Lungenkapazität (TLC = 135.4% vs 124.1%,  $p = 0.04$ ) und relative Überblähung (RV%/TLC = 64 vs 56,  $p = 0.03$ ) zu verzeichnen hatten, verglichen mit Patienten, die keine Langzeiterfolge hatten (Kotecha S et al., 2011).

Dieser Zusammenhang zwischen großer TLC und Therapieerfolg dürfte am ehesten durch ein großes Residualvolumen (RV) bei diesen Patienten begründet sein.

Das heißt, dass eine Volumenreduktion mit einer Reduktion der Überblähung RV%/TLC assoziiert ist.

Bei allen Patienten mit einer klinisch relevanten Volumenreduktion, ist diese mit einer RV%/TLC-Verminderung assoziiert. Das entspricht dem gewünschten Effekt, das Gesamtlungenvolumen (= TLC) durch eine Reduktion der Überblähung (= RV%/TLC) zu reduzieren.

#### Die Bedeutung des VC-Wertes prä implantationem

Unsere klinischen Daten zeigen des Weiteren einen Zusammenhang zwischen VC vor Implantation und der Veränderung der Vitalkapazität durch die Ventilimplantation.

Der Lungenfunktionsparameter VC ist der einzige Wert, der einen Anstieg in Abhängigkeit seines Anfangswertes aufzeigt:

Je kleiner der VC-Wert prä implantationem, desto eher ist ein VC-Anstieg beim follow-up zu sehen.

Mit Ausnahme eines Patienten haben alle 14 Patienten (n = 14/33), die sich in der Vitalkapazität verbessern, einen niedrigen VC-Basiswert unter 53% v. Soll. (Mittelwert = 57.36% v. Soll).

Dieser Zusammenhang zwischen niedriger VC und Therapieresponse ist dadurch zu erklären, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Überblähung und der Vitalkapazität besteht. Je größer RV, desto kleiner VC.

### **Lungenfunktionsverbesserung in Verbindung mit dem COPD-Grad**

Bei 30% (n = 7/23) der Patienten mit einem COPD Grad IV ließ sich eine klinisch relevante Erhöhung der VC nachweisen ( $\geq 10\%$ ).

Unsere klinischen Daten zeigen einen Zusammenhang zwischen dem COPD-Grad (GOLD) und einem VC-Anstieg nach der Ventilimplantation. Ein Therapieerfolg scheint wahrscheinlicher bei Patienten mit COPD IV (GOLD) als bei weniger schwerer COPD. Über diesen interessanten Zusammenhang finden sich in den bisher veröffentlichten Studien zur bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Ventilimplantation nur wenige Daten.

In der im CHEST-Journal veröffentlichten Studie von Wan IYP et al. kam man zu dem Ergebnis, dass Patienten größere Verbesserungen zeigten, bei denen nur unilateral der gesamte Lungenlappen statt nur 1 oder 2 Segmente behandelt wurde (Wan IYP et al., 2006).

### **Lungenfunktionsverbesserung zeigt keine Korrelation zu der Ventilanzahl und Lokalisation des Emphysems**

Die Anzahl der implantierten Ventile sowie die Lokalisation des Emphysems nehmen in unserer Fallserie keinen Einfluss auf das Ausmaß der Lungenfunktionsverbesserung.

### 5.5 Warum hilft die Therapie oft nicht?

Die Ursache für ein Therapieversagen der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion ist wahrscheinlich eine vorhandene Kollateralventilation. Hierbei kommt es zu einer retrograden Wiederbelüftung der Ziellungensegmente, die von den endobronchialen Ventilen blockiert sind. Kleine Verbindungskanäle zwischen den Lungenlappen ermöglichen einen Luftstrom, der die Volumenreduktion und Entwicklung einer Atelektase verhindert.

Diese Kanäle entwickeln sich vermutlich langsam über mehrere Jahre. Ihre physiologische Funktion ist nicht geklärt. Jedoch sind sie kontraproduktiv bei gewünschter Atelektasebildung durch Ventilimplantation.

Der Ausschluss einer Kollateralventilation dürfte demnach ein wesentlicher prädiktiver Faktor für den Erfolg der endobronchialen Ventilimplantation sein. Diese Erkenntnis hat in den letzten Jahren zur Entwicklung des Chartis-Systems geführt. Die Interventionen, die in der vorliegenden Arbeit zusammengefasst sind, wurden alle vor der Entwicklung dieses Systems durchgeführt. Es handelt sich bei Chartis um ein System, welches Kollateralventilation (CV) auf Lappenebene messen und somit die Wirksamkeit der endobronchialen Ventilimplantation im Vorfeld besser einschätzen lässt. In der Studie "Study of the Use of Chartis® Pulmonary Assessment System as a Predictor of Collateral Ventilation as Compared to Computed Tomography" (Gompelmann D et al., 2011) wurden 97 Patienten mit heterogenen Emphysemen herangezogen und 30 Tage post implantationem nachuntersucht. Bei 70 Patienten lag ein hochauflösender CT-scan prä und post implantationem zur Erkennung von Kollateralventilation vor. Chartis-Messungen und CT-scans wurden miteinander verglichen und im Hinblick auf ihre Prädiktorrolle für eine erfolgreiche zielgerichtete endobronchiale Ventilimplantation untersucht.

In 74% der Fälle hat das Chartis-System eine Kollateralventilation (CV) korrekt vorhergesagt. Zu 77% tat dies der CT-scan. Damit stellt das Chartis-System einen wesentlichen Schritt in der Patientenselektion für die Ventilimplantation dar. Gegenüber CT-basierter Bestimmung der Dichtigkeit eines Lungenlappens („fissure integrity“) ist ein Vorteil der eventuell mögliche Verzicht auf Strahlenbelastung.

## **5.6 Unser Therapieziel**

Den Patienten im Mittelpunkt zielt die EBV-Implantation darauf ab, die Lebensqualität und die Leistungsfähigkeit des einzelnen Patienten zu verbessern.

Was erhofft sich der Patient von der Behandlung? Der Patient mit einer COPD Grad III-IV und einem fortgeschrittenen Emphysem leidet an einer ausgeprägten Dyspnoe, die seinen Alltag beherrscht. Eine Behandlung, die es ihm ermöglicht wenige Schritte mehr gehen zu können, die nächste Treppe bewältigen zu können, bedeutet für ihn eine relevante Steigerung der Lebensqualität. Wenige Schritte mehr können relevant für die Autonomie des Patienten sein.

In der Analyse unserer klinischen Anwendung kommen wir bei Verwendung der Lungenfunktionsparameter nur bei wenigen Patienten zu guten Ergebnissen. Dazu sind die Ergebnisse heterogen. Die klinische Erfahrung zeigt, dass Messungen der Lungenfunktionswerte sehr variabel sind. Sie sind Tagesschwankungen unterworfen, zum Teil sind Messungen erheblich von der Mitarbeit des Patienten abhängig, wie zum Beispiel die Bestimmung der Einsekundenkapazität (FEV1). Die beobachteten Lungenfunktionsveränderungen lagen zu großen Teilen in einem klinisch nicht relevanten Bereich. Möglicherweise können aber auch kleine Verminderungen der Totalkapazität (TLC) oder der Vitalkapazität (VC) eine Leistungssteigerung und Verbesserung der Lebensqualität hervorrufen.

Die eigentlichen Therapieziele, eine Verbesserung der Alltags-Leistungsfähigkeit und eine Verbesserung der Lebensqualität, werden durch andere Testverfahren gemessen.

Der 6-Minuten-Walk-Test (6-MWT) ist inzwischen ein etabliertes Instrument zur Leistungsdiagnostik bei Lungenerkrankungen. Spezifische gesundheitsbezogene Fragebögen dienen der Selbsteinschätzung von körperlichen, psychischen und sozialen Aspekten, und somit der Einschätzung der Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ), Short Form 36 Health Survey (SF-36)). Der Patient ist bei beiden Verfahren direkt involviert. Veränderungen, z.B. der Gehstrecke, sind für den Patienten unmittelbar erlebbar und von größerem Belang als Veränderungen der Lungenfunktionswerte.

Ein genereller Zusammenhang zwischen Lungenfunktionswerten und der Lebensqualität und Leistungskapazität ist anzunehmen. Die diesbezügliche Datenlage ist allerdings limitiert. Die veröffentlichten Studien zum Thema endobronchialer Ventilimplantation haben sowohl Lungenfunktionswerte als auch Leistungsfähigkeit beinhaltet (Yim A et al., 2004; Venuta F et al., 2005; Noppen M et al., 2006; De Oliveira H et al., 2006; Scirba et al., 2010).

Dabei ging eine durchschnittliche Verbesserung der Leistungskapazität und Lebensqualität immer mit entweder einer verminderten TLC und/oder einer erhöhten FEV1 einher.

Die Verbesserung dieser beiden Lungenfunktionsparameter scheint also prädiktiv für eine Steigerung der Lebensqualität und Leistungskapazität zu sein.

Die Einschätzung der Lebensqualität und des Dyspnoegrades wurde über die Fragebögen SF-36 und SGRQ ermittelt. Der 6-MWT gab Aufschluss über die Leistungsfähigkeit.

Ein wichtiger Aspekt ist die Sicherheit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels endobronchialer Ventile. In der zentralen Studie zur chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS), dem NETT-Trial, wurden randomisiert 608 Patienten mit einer LVRS und 610 Patienten konservativ medikamentös behandelt. Die totale Sterblichkeitsrate lag zwar in beiden Gruppen bei 0,11/Jahr, jedoch glichen sich die beiden Gruppen in diesem Punkt erst nach ca. 30 Monaten an. Die Mortalität lag nach 90 Tagen in der LVRS-Gruppe mit 7,9% weit höher als in der Medikamentengruppe mit 1,3% (Fishman A et al., 2003).

Diese LVRS-assoziierte erhöhte Sterblichkeit in der frühen postoperativen Phase ist der Auslöser für alle Bemühungen um eine bronchoskopische Lungenvolumenreduktion. Nach allen vorliegenden Daten birgt die BLVR ein geringeres Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko als die chirurgische Intervention.

Anfangsunterschiede in der Lungenfunktion hingegen haben keinen Einfluss auf die Überlebenschance (Hopkinson NS et al., 2011).

Kotecha S et al. überprüften die Langzeitsicherheit der BLVR mittels Ventile sowie die Langzeitergebnisse der Lungenfunktionswerte zwischen 2001 und 2008. N = 2/16 entwickelten nach bronchoskopischer Ventilimplantation einen Pneumothorax und wurden daraufhin einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion (LVRS) unterzogen.

Bei n = 5/16 konnten neue mikrobiologische Organismen nachgewiesen werden, diese führten jedoch nach Kotecha S et al. zu keinen signifikanten infektassoziierten Komplikationen. N = 4/16 verstarben im Kontrollzeitraum. Der durchschnittliche Sterbezeitpunkt lag bei 36 Monaten postinterventionell.

Bis zum Ende der Studie zeigten anhaltende Verbesserungen im Bereich der Lungenfunktionswerte nur knapp 46% der Patienten aus der Gruppe mit einer FEV1-Verbesserung und 54% der Patienten bei der CO-Diffusionskapazität. Kurz nach der Ventilimplantation zeigten die meisten Patienten die größten Verbesserungen der Lungenfunktionswerte.

Hopkinson N et al. konnten zeigen, dass eine eintretende Atelektase nach BLVR eine große Auswirkung auf die Überlebenschance des einzelnen Patienten hat. So war die Sterblichkeitsrate in der Gruppe, die eine Atelektase zeigte (n = 5/19), bei 0%. Von den anderen 14 Patienten, ohne Atelektaseausbildung, verstarben 8 in einem zeitlichen follow-up-Rahmen von 8 Jahren (2002-2010) (Hopkinson NS et al., 2011).

Bei der Analyse der Ergebnisse und der Bewertung der BLVR ist die Identifikation von Respondern und non-Respondern bedeutsam. Die Gesamtbetrachtung und Darstellung von durchschnittlichen Therapieeffekten, wie sie in der Präsentation der VENT-Studie oder der von Wan IYP et al. erfolgte (Wan IYP et al. 2006, Scirba F et al., 2010), ergibt ein Bild, das die Responder nicht angemessen würdigt. Vielmehr sollte das Ziel der wissenschaftlichen Bemühungen um die BLVR die Definition der Responder und die Identifizierung prädiktiver Marker sein.

Die vorliegende Arbeit ist keine randomisierte, klinisch kontrollierte Studie. Sie umfasst keine vergleichende Kontrollgruppe. Sie ist vielmehr eine Analyse der Fälle der klinischen Versorgung unter ausschließlicher Berücksichtigung der Lungenfunktionswerte. Diese könnten sich als prädiktive Marker für die Patientenselektion eignen.

Responder im Hinblick auf die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Ventilimplantation haben nach den hier dargestellten Daten

- basal eine niedrige VC
- eine COPD Grad IV
- basal eine hohe RV%/TLC-Ratio.

Wenn die Erkenntnisse aus anderen Studien hinzugenommen werden, sind weitere positive Prädiktoren

- die unilaterale Implantation
- die Behandlung des gesamten Lungenlappens.

Für die Bewertung des Therapieerfolges reichen die Lungenfunktionswerte nicht aus. Hierfür sind, wie in den durchgeführten klinischen Studien berücksichtigt, Messungen der Leistungsfähigkeit und Lebensqualität erforderlich.

Aufgrund der publizierten Daten und unserer Ergebnisse ist die prinzipielle Wirksamkeit der bronchoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Ventilimplantation belegt. Nun ist die Verbesserung der Patientenselektion ein zentraler Aspekt und die Aufgabe weitergehender Forschung. Ob die Therapieziele Lebensqualität und Leistungsfähigkeit erreicht wurden, lässt sich nicht zuverlässig über Veränderungen der Lungenfunktionswerte beurteilen. Deshalb ist auch in der klinischen Versorgungsrealität die Erfassung von Leistungsparametern und Lebensqualitätsdaten unbedingt zu fordern. Eine strukturierte, multizentrische Datensammlung, z.B. im Rahmen einer Registerstudie, könnte Fragen nach prädiktiven Markern beantworten und zeigen, ob Ergebnisse randomisierter, klinischer Studien auf den Behandlungsalltag übertragbar sind.

**6 Zusammenfassung**

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine hohe Mortalität und eine steigende jährliche Prävalenz von 10% in den Industriestaaten gekennzeichnet. In der Weltstatistik der häufigsten Todesursachen liegt sie an vierter Stelle (WHO, 2008). Etwa 1 Millionen Menschen leiden in Deutschland an einem Lungenemphysem, dem Spätstadium der COPD mit deutlicher Einschränkung der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Die Therapiemöglichkeiten bei Vorliegen eines Lungenemphysems sind limitiert. Die bronchoskopische Lungenvolumenreduktion mittels endobronchialer Ventilimplantation stellt eine innovative Therapiemöglichkeit dar. Sie ist ein minimal-invasives, blockierendes Verfahren, welches darauf abzielt bei Expiration die Entlüftung eines Ziellappens zuzulassen, eine Wiederbelüftung jedoch zu verhindern. Hierdurch wird eine Lungenvolumenreduktion und nachfolgend Optimierung der Zwerchfellposition erreicht.

Ziel dieser Arbeit war es, durch Analyse der prä- und postinterventionellen Lungenfunktionsmessungen deren Aussagekraft zu beurteilen und Responder zu identifizieren.

Aufgrund erhöhter Aussagevariabilität der Lungenfunktionsmessungen, die sich auch in der Ergebnisheterogenität widerspiegelt, konnten durch alleinige Lungenfunktionsmessungen keine objektiven Aussagen bezüglich des Therapieerfolges getroffen werden.

Es konnte jedoch postinterventionell bei 48% des Patientenkollektivs ein verringerter TLC-Wert und nach Einteilung in Subgruppen bei bestimmten Patienten Lungenfunktionsverbesserungen nachgewiesen werden.

Aussagen, ob die Therapieziele der endobronchialen Ventilimplantation (Steigerung der Lebensqualität/Leistungsfähigkeit) erreicht werden, lassen sich nicht anhand alleiniger Lungenfunktionsmessungen treffen. Hierzu sollten Leistungstests und selbsteinschätzende Fragebögen/Scores herangezogen werden.

Vielmehr erscheint es zur Optimierung der präinterventionellen Patientenselektion wichtig, Responder anhand von prädiktiven Markern zu identifizieren.

Es konnte gezeigt werden, dass Responder einen niedrigen VC- und einen hohen RV%/TLC-Wert prä interventionem aufweisen. Zudem profitieren Patienten mit einer COPD Grad IV mehr als jene mit einer COPD Grad III.

Im Rahmen von größer angelegten klinischen Studien sollte unter Einbeziehung umfangreicher Leistungs- und Lebensqualitätsparameter das Therapieverfahren umfassend bewertet, Responder charakterisiert und prädiktive Marker identifiziert werden.

**7 Literaturverzeichnis**

Aeris Therapeutics: AeriSeal® System. In: [www.aerist.com](http://www.aerist.com). Stand 2012. <http://www.aerist.com/aeriseal-system/> (abgerufen am 19.Juni 2013).

Anthonisen NR, Connett JE, Murray RP (2002) Smoking and lung function of Lung Health Study participants after 11 years. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 166:675-679.

Beeh KM, Welte T, Buhl R (2000) Anticholinergika in der Therapie der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). *Medizinische Klinik* 95:552–558 (Nr. 10).

Bölskei PL (2004) Tabakentwöhnung: Kritische Bestandsaufnahme und Chancen für die Zukunft. *Pneumologie* 58:137-139.

Celli B, Halbert R, Isonaka S, et al. (2003) Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 22: 268–273.

Criée CP, Berdel D, Heise D: Lungenfunktion, Spirometrie, Atemmuskelfunktion. Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, 2006, S. 8-15.

Criée CP, Berdel D, Heise D: Empfehlungen zur Ganzkörperplethysmographie (Bodyplethysmographie). Deutsche Atemwegsliga, Bad Lippspringe, und Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Orlando, 2009, S. 14-27.

De Meo DL, Carey VJ, Chapman HA, et al. (2004) Familial aggregation of FEF (25-75) and FEF (25-75)/FVC in families with severe, early onset COPD. *Thorax* 59:396-400.

De Oliveira H, Macedo-Neto A, John A, et al. (2006) Transbronchoscopic Pulmonary Emphysema Treatment: 1-Month to 24-Month Endoscopic Follow-up. *Chest* 130:190-199.

DESTATIS, Statistisches Bundesamt: Todesursachen in Deutschland 2010. In <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/SterbefaelleInsgesamt.html>. Stand 29. Juni 2012. (abgerufen am 27.11.2012).

Fishman AP, Bozzarello BA, Al-Amin A, et al. (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume-Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. National Emphysema Treatment Trial (NETT) Research Group. *N Engl J Med* 348:2059-2073.

Freitag L, Weise M, Linder A, et al. (2004) Acute Response To Temporary Endoscopic Lung Volume Reduction. *CHEST* 126(4):709S.

Freitag L (2009) Endoskopische Behandlungsmöglichkeiten bei obstruktiven Atemwegserkrankungen. *Der Pneumologe* 6:96-105.

Geiger M: Physiologie der Respiration. In: Sitzwohl C (Hrsg): *Der Respirationstrakt, präklinische und klinische Grundlage*, Facultas, 2010, S. 46.

Gillissen A: Chronisch-obstruktive Lungenkrankheiten und Lungenemphysem. In: Reuter P: *Springer Lexikon Diagnose & Therapie*. Springer, Heidelberg, 2006, S. 911-920.

Gillissen A, Buhl R, Kardos P, et al. (2008) Studienendpunkte bei der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung COPD: „Minimal Clinically Important Diferrence“. *Pneumologie* 62:149-157.

Gillissen A, Glaab Th, Buhl R (2009) Klinische Bedeutung der forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) bei chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). *Medizinische Klinik* 104:119-124 (Nr. 2).

Glaab Th, Hohlfeld JM, Jörres RA, et al. (2006) Pathomechanismen der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Medizinische Klinik 101:951-6 (Nr.12).

Glatz-Krieger K: HiPaKu-Skript-Rostock. Spezielle Pathologie 005/S. Stand 5. April 2012. In: <http://alf3.urz.unibas.ch/hipaku/stud/printdet.cfm?l=ro&s=1> (abgerufen am 6. April 2012).

Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, et al. (2011) Study of the Use of Chartis® Pulmonary Assessment System to Optimize Subject Selection for Endobronchial Lung Volume Reduction (ELVR) – Results and Subgroup Analysis. CHEST 140:546A.

Groeben H, Kullmann HJ (2011) Akuter Asthmaanfall und exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Notfall Rettungsmed 14:61-76.

Hahn JM: Checkliste Innere Medizin. 4. Auflage Thieme, Stuttgart-New-York, 2003, S. 324.

Heinzer F: Lungenemphysem als Folge eines Alpha-1-Antitrypsin-Mangels. In: Lungenliga. Stand 04/2012. [www.lungenliga.ch/de/krankheiten/seltene-lungenkrankheiten/alpha-1-antitrypsinmangel.html](http://www.lungenliga.ch/de/krankheiten/seltene-lungenkrankheiten/alpha-1-antitrypsinmangel.html) (abgerufen am 1. April 2012).

Herth FJF, Eberhardt R, Ernst A (2009) Pilot study of an improved lung volume reduction coil for the treatment of emphysema. Am J Respir Crit Care Med 179:A6160.

Herth FJF, Gompelmann D, Ernst A, et al. (2010) Endoscopic Lung Volume Reduction. Respiration 79:5-13.

Herth FJF, Schmitt B, Ficker J (2009) Germany pilot safety and feasibility study of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) for lung volume reduction in patients with heterogeneous emphysema with upper lobe predominance. Eur Respir J 35:A1827.

Herth FJF, Stanzel F, Magnussen H, et al. (2009) A dose ranging study of the Aeris polymeric lung volume reduction (PLVR) system in patients with advanced upper lobe predominant (ULP) emphysema. *Eur Respir J* 35:A1828.

Hodge S, Hodge G, Holmes M, et al. (2005) Increased airway epithelial and T-cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J* 25:447-54.

Hopkinson NS, Kemp SV, Toma TP, et al. (2011) Atelectasis and survival after bronchoscopic lung volume reduction for COPD. *Eur Respir J* 37(6):1346-51.

Ingenito EP, Reilly JJ, Mentzer SJ et al. (2001) Bronchoscopic volume reduction: a safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 164(2):295-301.

Jany B (2006) Therapie der stabilen COPD. *Der Pneumologe* 3:98-109.

Köhler D (2007) Clinical Year in Review - fortgeschrittene COPD („chronic obstructive lung disease“). *Med Klin* 102:904-12.

Kotecha S, Westall GP, Holsworth L, et al. (2011) Long-term outcomes from bronchoscopic lung volume reduction using a bronchial prosthesis. *Respirology* 16:167-173.

Miller MR, Crapo R, Hankinson J, et al. (2005) General considerations for lung function testing. ATS/ERS task force: Standardisation of lung function testing. *Eur Respir J* 26:153-161.

Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. (1999) Effect of systemic glucocorticoids on exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 340(25): 1941-7.

Noppen M, Tellings J-C, Dekeukeleire T, et al. (2006) Successful Treatment of a Giant Emphysematous Bulla by Bronchoscopic Placement of Endobronchial Valves. CHEST 130: 1563-1565.

Olympus informiert: Bronchoskopie. In: OLYMPUS\_informiert\_4-12\_V1-281112-RZ.pdf. Stand 04/2012. (abgerufen am 18. Juni 2013).

Petrides P: Nicht-respiratorische Funktion der Lungen. In: Löffler G, Petrides P (Hrsg): Biochemie und Pathobiochemie, Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1998, S. 1008.  
Pfeifer M (2006) COPD - nichtmedikamentöse Therapie. Medizinische Klinik 101:293–300 (Nr. 4).

PneumRX: Technology RePneu™ Lung Volume Reduction Coil In: www.pneumrx.com. Stand 2013. <http://www.pneumrx.com/products-technology/> (abgerufen am 19. Juni 2013).

PulmonX: Endobronchialventil-Technologie. In: pulmonx.com. Stand 2013. <http://www.pulmonx.com/de/produkte/zephyr-endobronchial-valve/zephyr-ebv-technologie> (abgerufen am 19. Juni 2013).

PulmonX: Zephyr® Endobronchiale Lungenvolumenreduktion, Patienten - Informationaleitfaden. In: [http://www.pulmonxvalves.com/media/2958/patient\\_information\\_guide\\_de.pdf](http://www.pulmonxvalves.com/media/2958/patient_information_guide_de.pdf). Stand 2010. (abgerufen am 19. Juni 2013).

PulmonX: Zephyr® Endobronchial Valve, Verfahren zum Laden von Ventil und Katheter. In: [http://www.pulmonxvalves.com/media/2967/zephyr\\_ebv\\_loading\\_posters\\_de.pdf](http://www.pulmonxvalves.com/media/2967/zephyr_ebv_loading_posters_de.pdf). Stand 2010. [zephyr\\_ebv\\_loading\\_posters\\_de](http://www.pulmonxvalves.com/media/2967/zephyr_ebv_loading_posters_de.pdf) (abgerufen am 4. April 2012).

Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. (2007) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 176:532-555.

Rothe Th (2006) Dynamische Lungenüberblähung: Implikationen für die klinische Praxis. *Schweiz Med Forum* 6:474-478.

Sabanathan S, Richardson J, Pieri-Davies S (2003) Bronchoscopic lung volume reduction. *J Cardiovasc Surg* 44(1):101-8.

Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, et al. (2010) A Randomized Study of Endobronchial Valves for Advanced Emphysema. *N Eng J Med* 363:1233-44.

Snell G, Holsworth L, Borrill Z, et al. (2003) The Potential for Bronchoscopic Lung Volume Reduction Using Bronchial Prostheses: A Pilot Study. *CHEST* 124:1073-1080.

Studnicka M (2005) Epidemiology and prevention of COPD. *Wien Med Wochenschr* 155/5-6: 78-80.

Thews G: Lungenatmung. In: Schmidt R, Thews G (Hrsg): *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1995, S. 565-591.

Thews G, Thews O: Lungenatmung. In: Schmidt R, Lang F, Thews (Hrsg): *Physiologie des Menschen*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2005, S. 744.

Toma T, Hopkinson N, Hillier J, et al. (2003) Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 361:931-33.

UptakeMedical: InterVapor™, Technology. In: [www.uptakemedical.com](http://www.uptakemedical.com). Stand 2011 .  
<http://www.uptakemedical.com/technology> (abgerufen am 30. Juli 2012).

Van Allen CM, Linskog GE, Richter HG (1931) Collateral respiration. Transfer of air collaterally between pulmonary lobules. *J Clin Invest* 10:559-90.

Van Gestel AJR, Steier J, Teschler H: Chronische Überblähung bei COPD: Einfluss auf die Funktion der primären Atemmuskulatur. In: Van Gestel AJR, Teschler H: *Physiotherapie bei chronischen Atemwegs- und Lungenerkrankungen*. Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 2010, S. 41-49.

Venuta F, Giacomo T, Rendina E, et al. (2005) Bronchoscopic Lung-Volume Reduction With One-Way Valves in Patients With Heterogeneous Emphysema. *Ann Thorac Surg* 79: 411-7.

Virchow JC (2008) Prävention von Erkrankungen des Respirationstrakts. *Der Internist* 49:170-177.

Vogelmeier C, Buhl R, Criée CP, et al. (2007) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie* 61:e1-e40.

Vogelmeier C, Koczulla R, Fehrenbach H, et al. (2006) Pathogenese der COPD. *Der Internist* 47:885-894.

Voshaar TH (2008) Kollaterale Ventilation. *Pneumologie* 62(6):355-360.

Wan Innes YP, Toma TP, Geddes DM, et al. (2006) Bronchoscopic Lung Volume Reduction for End-Stage Emphysema. *CHEST* 129:518-526.

Wilkens H, Sybrecht GW (2001) COPD: Stadiengerechte Therapie. *Der Internist* 42:1651-1664.

Wirtz HR (2005) Chronische Bronchitis, COPD. Der Internist 46:175-194.

Wittchen HU (2002) SNICAS-Studie. Raucher und ihre Entwöhnung in der Praxis. Der Hausarzt 8:52.

World Health Organization: The top ten causes of death (2008). In: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>. Stand Juni 2011. (abgerufen am 27.11.2012).

Worth H, Buhl R, Cegla U, et al. (2002) Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). Pneumologie 56:704-738.

Yim A, Hwong T, Lee T, et al. (2004) Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg 127: 1564-73.

## 8 Thesen

- 1) Durch die EBV-Implantation wird eine messbare Lungenvolumenreduktion erreicht. Die Volumenreduktion ist mit einer Reduktion der Überblähung assoziiert. Das Gesamtvolumen wird über die Reduktion der Überblähung reduziert.
- 2) Es besteht ein Zusammenhang zwischen VC prä implantationem und der Veränderung der Vitalkapazität durch die Ventilimplantation. Je kleiner der VC-Wert prä implantationem, desto eher ist ein VC-Anstieg post implantationem zu verzeichnen.
- 3) Ein Zusammenhang zwischen dem COPD-Grad (GOLD) und einem VC-Anstieg post implantationem ist anzunehmen. Ein Therapieerfolg scheint wahrscheinlicher bei Patienten mit COPD IV als bei weniger schwerer COPD.
- 4) Das Alter, die Anzahl der implantierten Ventile sowie die Lokalisation des Emphysems haben in unserer klinischen Analyse keinen Einfluss auf das Ausmaß der Lungenfunktionsverbesserung.
- 5) Das Therapieziel, die Lebensqualität und Leistungsfähigkeit zu verbessern, lässt sich nicht zuverlässig über Veränderungen der Lungenfunktionswerte beurteilen. Werte sind Tagesschwankungen unterworfen und von der Mitarbeit des Patienten abhängig. Darüber hinaus ist die Erfassung von Leistungsparametern und Lebensqualitätsdaten erforderlich, die den individuellen Erfolg des Patienten deutlicher widerspiegeln.

## **LEBENS LAUF**

---

### **Persönliche Daten**

Name: Hollenstein, geb. Reith  
Vorname: Anna-Liane  
Anschrift: Leydenallee 91, 12165 Berlin  
Telefon: 030-41768119  
E-Mail: liquidreith@hotmail.com  
Geburtsdatum: 01.05.1982  
Geburtsort: Bremen  
Familienstand: verheiratet, 1 Kind

### **Schulbildung**

Einschulung 1988: Südstadt-Grundschule Pforzheim  
Abschluss 2001: Abitur, Paul-Natorp Gymnasium Berlin

August-Dezember 2001: Auslandsaufenthalt in Australien

### **Studium**

2002-2007: Studium der Zahnmedizin an der  
Charité, Campus Benjamin Franklin zu Berlin  
Juni 2003: Naturwissenschaftliche Vorprüfung  
Oktober 2004: Zahnärztliche Vorprüfung  
Dezember 2007: Zahnärztliche Prüfung und Approbation als Zahnärztin

### **Beruflicher Werdegang**

Januar 2008 - Januar 2010: Assistenz Zahnärztin in einer Praxis zu Berlin  
Seit Februar 2010: Angestellte Zahnärztin in einer Praxis zu Berlin

Berlin, den

Anna-Liane Hollenstein

## **SELBSTSTÄNDIGKEITSERKLÄRUNG**

---

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet.

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Berlin, den

Anna-Liane Hollenstein

## **DANKSAGUNG**

---

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei den Menschen bedanken, die mir bei der Verwirklichung der vorliegenden Arbeit geholfen haben.

Ich danke Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt für die Möglichkeit der Bearbeitung dieses interessanten Themas und die geduldige Unterstützung.

Von ganzem Herzen danke ich meinem Ehemann, Dr. med. Marcus Hollenstein, für das Korrekturlesen und die kritischen, hilfreichen Anmerkungen, die zur Vollendung meiner Dissertation beigetragen haben.

Ich möchte mich bei meinen Eltern, Gisela und Elmar, für die allzeitige Unterstützung in Wort und Tat bedanken.

Ich bedanke mich bei Herrn Mario Heber und Herrn Dr. Daniel Staak für die vielen Tipps und Hilfestellungen beim Übertragen der Patientendaten.

Bei meinem Schwager, Dr. med. Jan Knierim, möchte ich mich ganz herzlich für die Kontaktherstellung zu meinem Doktorvater, Priv.-Doz. Dr. med. Bernd Schmidt, bedanken.

Ich danke meinem Herrn Jesus Christus für seine allgegenwärtige Unterstützung und seine Gnade.