

**Aus der Klinik für Innere Medizin V Universitätsklinikum des
Saarlandes, Homburg/Saar Direktor:
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals**

Endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2019**

Vorgelegt von Niklas Huß, geb. am 25.02.1996 in Herford

Tag der Promotion: 16.06.2020

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Phillip Lepper

Prof. Dr. Hans-Joachim Schäfers

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	1
II. Verzeichnis der Abkürzungen	3
III. Abbildungsverzeichnis	4
IV. Zusammenfassung auf Englisch.....	5
V. Zusammenfassung auf Deutsch.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Definition und Epidemiologie der COPD	9
1.2 Risikofaktoren der COPD	9
1.3 Klinik und Pathogenese der COPD.....	11
1.4 Diagnostik und Klassifikation der COPD.....	12
1.5 Therapie der COPD und des Lungenemphysems	13
1.5.1 Konventionelle Therapie.....	13
1.5.2 Therapie mittels chirurgischer Lungenvolumenreduktion.....	14
1.5.3 Therapie mittels endoskopischer Lungenvolumenreduktion .	15
2. Problemstellung	19
3. Material und Methoden	20
3.1 Patientenkollektiv.....	20
3.1.1 Einschlusskriterien	20
3.2 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Nitinol Coils	20
3.2.1 Indikation	20
3.2.2 Ablauf des Verfahrens.....	21
3.3 Erhobene Daten	21
3.3.1 Lungenfunktion.....	21
3.3.2 6- Minuten Gehstrecke	22
3.4 Computertomographische Analyse	22
3.5 Statistische Analyse.....	23
4. Ergebnisse.....	24
4.1 Allgemeine Patientencharakteristika	24
4.2 Daten der Lungenfunktionsdiagnostik.....	26
4.2.1 Ergebnisse des ersten Eingriffes.....	26
4.2.2 Ergebnisse des zweiten Eingriffes	28
4.2.3 Ergebnisse aller Eingriffe	29
4.3 Daten der 6 Minuten Gehstrecke	30
4.3.1 Ergebnisse des ersten Eingriffs.....	30
4.3.2 Ergebnisse des zweiten Eingriffs	31

4.3.3	Ergebnisse aller Eingriffe	31
4.4	Responder Rate	32
4.5	Ergebnisse der CT-Analyse	33
4.5.1	Analyse von PneumRX GmbH	33
4.5.2	Analyse von Pulmonx	35
5.	Diskussion	36
6.	Literaturverzeichnis	42
7.	Publikationen	45
7.1	Danksagung	45
8.	Lebenslauf	46

II. Verzeichnis der Abkürzungen

6-MWT	Six-minutes walk test
CAT	COPD Assessment Test
CO	Kohlenstoffmonoxid
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CT	Computertomografie
eLVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
FEV1	Expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease
HF	Herzfrequenz
LAA	Low-attenuation areas
mMRC	Modified British Medical Research Council
MW	Mittelwert
NETT	Nationale Emphysema Treatment Trial
NIV	Non-invasive positive pressure ventilation
O2	Sauerstoff
RKK	Krankenhaus vom Roten Kreuz
RV	Residualvolumen
RV%TLC	Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungkapazität
SD	Standardabweichung
SpO₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
sR eff	Effektive spezifische Resistance
sR tot	Totale spezifische Resistance
TLC	Totale Lungkapazität
UKS	Universitätskliniken des Saarlandes
VC	Vitalkapazität
WHO	World health organization

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildungen:

Abbildung 1 Risikofaktoren der COPD (Gold, 2017).....	10
Abbildung 2 Stark vereinfachte Darstellung der Lungenvolumenreduktion mittels Coils	17
Abbildung 3 Patientenkollektiv im Consortdiagramm	20
Abbildung 4 Anzahl unilaterale und bilaterale eLVR.....	24
Abbildung 5 Anzahl der implantierten Coils.....	26
Abbildung 6 Responder-Rate bei der Analyse von der PneumRX GmbH.....	34
Abbildung 7 Responder-Rate bei der Analyse von Pulmonx.....	35

Tabellen:

Tabelle 1 GOLD-Klassifikation nach Schweregrad der Obstruktion.....	13
Tabelle 2 Patientencharakteristika.....	24
Tabelle 3 Ziellungenlappen.....	25
Tabelle 4 Anzahl der implantierten Coils	25
Tabelle 5 Lungenfunktionsdaten des ersten Eingriffs im kurzfristigen vor-nach Vergleich.....	27
Tabelle 6 Lungenfunktionsdaten des ersten Eingriffs im langfristigen vor-nach Vergleich.....	27
Tabelle 7 Lungenfunktionsdaten des zweiten Eingriffs im kurzfristigen vor-nach Vergleich.....	28
Tabelle 8 Lungenfunktionsdaten des zweiten Eingriffs im langfristigen vor-nach Vergleich	28
Tabelle 9 Lungenfunktionsdaten aller Eingriffe im kurzfristigen vor-nach Vergleich.....	29
Tabelle 10 Lungenfunktionsdaten aller Eingriffe im langfristigen vor-nach Vergleich	30
Tabelle 11 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (erster Eingriff)	30
Tabelle 12 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (zweiter Eingriff).....	31
Tabelle 13 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (alle Eingriffe).....	31
Tabelle 14 Responder-Rate.....	32

IV. Zusammenfassung auf Englisch

Introduction: Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which is the fourth most common cause of death worldwide, usually suffer very much of a concomitant pulmonary emphysema.

Methodes like endoscopic lung volume reduction (eLVR) should reduce symptoms and upgrade the quality of life. Previous studies have shown an improvement in lung function following lung volume reduction.

This study analyzes, if these results can be reproduced in clinical routine.

Methods: This study is a retrospective analysis of all patients treated with endoscopic lung volume reduction using coils in our center between 03.09.2013 and 25.11.2014.

Particular attention was paid to lung function data and six-minutes walk test.

Furthermore, the CT analysis softwares for CT-based target lung lobe selection was tested compared to visual target lobe selection.

Results: 41 medical interventions on 29 patients were analyzed.

Over a period of 6 to 12 months no significant changes were observed in the data of lung function testing.

Only right after treatment there was a statistically relevant decrease in the percentage of residual volume to total lung capacity at $2.32\% \pm 6.24\%$ and moreover a significant increase in vital capacity at $0.14L \pm 0.39L$.

Considering residual volume and one-second capacity immediately after the medical intervention, 41.38% respectively 48.28% could be denoted as responders, but none of the positive effects could be kept over a period of 6 to 12 months. In the six-minutes walk test no significant changes were observed.

In 70% respectively 81.25% of the cases, the CT analysis softwares chose the same lung lobes as the attending physician.

Conclusion: Endoscopic lungvolume reduction with Nitinol Coils for the treatment of lung emphysema should be considered critically.

On the long term, there was no significant improvement of symptom burden.

A wrong target lobe selection by visual evaluation is improbable, because this analysis showed a good correlation between analysis softwares and treating physican.

Based on these results, other opportunities for lung volume reduction should be considered.

V. Zusammenfassung auf Deutsch

Einleitung: Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), der vierthäufigsten Todesursache weltweit, leiden meistens sehr stark unter einem damit einhergehenden Lungenemphysem. Methoden wie die endoskopische Lungenvolumenreduktion (eLVR) sollen die Symptomatik verbessern und somit zu einer besseren Lebensqualität führen. Studien diesbezüglich konnten zuvor eine Verbesserung der Lungenfunktion zeigen. Ob diese Studienergebnisse auch in der klinischen Routine reproduziert werden können, soll in dieser Arbeit untersucht werden.

Methoden: Es handelt sich um eine retrospektive Analyse aller Patienten, welche sich im Zeitraum vom 03.09.2013 bis zum 25.11.2014 im Universitätsklinikum des Saarlandes einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol-Coils unterzogen haben. Besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Lungenfunktionsdaten sowie die 6-Minuten Gehstrecke gelegt.

Außerdem wurden zwei CT-Analysesoftwares zur CT basierten Ziellappenauswahl mit der visuellen Auswahl durch den Behandler verglichen.

Ergebnisse: 41 Eingriffe bei 29 Patienten wurden analysiert. Über einen Zeitraum von 6-12 Monaten konnte bei den Daten der Lungenfunktionsuntersuchung keine signifikante Änderung beobachtet werden. Lediglich direkt nach der Behandlung wurden eine statistisch relevante Reduktion um $-2.32\% \pm 6.24\%$ sowie eine signifikante Erhöhung der Vitalkapazität um $0.14L \pm 0.39L$ verzeichnet.

Bezüglich des Residualvolumens und der Einsekundenkapazität direkt nach dem Eingriff konnten 41.38% bzw. 48.28% der Patienten als Responder bezeichnet werden. Keiner der positiven Effekte konnte über 6-12 Monate gehalten werden.

Die Daten der 6-Minuten-Gehstrecke zeigten keine signifikanten Änderungen auf.

Die CT-Analysesoftwares kamen in 70% bzw. in 81.25% der Fälle zur gleichen Lungenlappenauswahl wie der behandelnde Arzt.

Schlussfolgerung: Die endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils zur Behandlung eines Lungenemphysems ist kritisch zu betrachten. Langfristig konnte keine wesentliche Verbesserung der Symptomlast erreicht werden. Eine falsche Lungenlappenauswahl seitens des ärztlichen Personals ist anhand der

ähnlichen Ergebnisse der beiden CT-Analysesoftwares unwahrscheinlich. Andere Therapieversuche zur Behandlung des schweren Lungenemphysems sollten anhand der Ergebnisse dieser Analyse vorrangig in Betracht gezogen werden.

1. Einleitung

1.1 Definition und Epidemiologie der COPD

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zählt weltweit zu den bedeutendsten Krankheiten. Charakterisiert wird sie durch eine nicht mehr reversible, oft progrediente Atemwegsobstruktion (Vogelmeier et. al., 2018). Zumeist liegt der COPD eine Mischung aus chronischer Bronchitis und Lungenemphysem zugrunde.

Sie ist momentan die vierthäufigste Todesursache weltweit, jedoch ist laut WHO bis 2030 ein Vorrücken auf Platz drei zu erwarten (WHO, 2018). Besonders häufig sind ältere Menschen von der COPD betroffen. Die Prävalenz liegt bei etwa 5% bis 10% der erwachsenen Bevölkerung (Vogelmeier et. al., 2018).

1.2 Risikofaktoren der COPD

Hauptrisikofaktor der COPD ist der aktive sowie passive Tabakrauch. Neben dem Tabakrauch können andere inhalative Noxen wie beispielsweise organische und anorganische Stäube sowie chemische Substanzen die Ausbildung einer COPD begünstigen. Hier ist häufig eine berufliche Exposition dieser Substanzen zu beobachten (GOLD, 2017). Daher können auch Nichtraucher an der COPD erkranken. Hier ist aber in der Regel ein milderer Krankheitsverlauf zu erwarten (GOLD, 2017). Ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung einer COPD spielt die Genetik. Hier ist besonders der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zu erwähnen, welcher, im Gegensatz zu den anderen Risikofaktoren, zu einem sehr frühen Krankheitseintritt führt (Needham, Stockley, 2004). Jedoch ist auch unabhängig des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels eine familiäre Häufung bekannt (Stoller, Aboussouan, 2005).

Ebenfalls eine höhere Erkrankungsgefahr haben Frauen und Afroamerikaner (Foreman et al., 2011)

Weitere Risikofaktoren können schon früh in der Kindheit bestehen. So korrelieren ein niedriges Geburtsgewicht, häufige Lungeninfektionen und eine Tabakrauchexposition im Neugeborenen- und Kindesalter mit der Erkrankungshäufigkeit an COPD im späteren Leben (Lawlor et al. 2005; de Marco et al. 2011).

In mehreren Studien wurde außerdem ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung an Asthma und der COPD hergestellt. So haben Asthmapatienten ein deutlich erhöhtes Risiko eine COPD zu entwickeln als Nicht-Asthmapatienten (de Marco et al., 2004).

Als letzter Risikofaktor ist ein niedriger sozialer Status zu nennen. Auch hier konnte in Studien ein klarer Zusammenhang zur COPD hergestellt werden. Unklar ist jedoch, welche Faktoren dies mit beeinflussen (Gershon et Al., 2011). Abbildung 1 macht deutlich, dass es sich bei der COPD um eine multifaktoriell bedingte Erkrankung handelt.

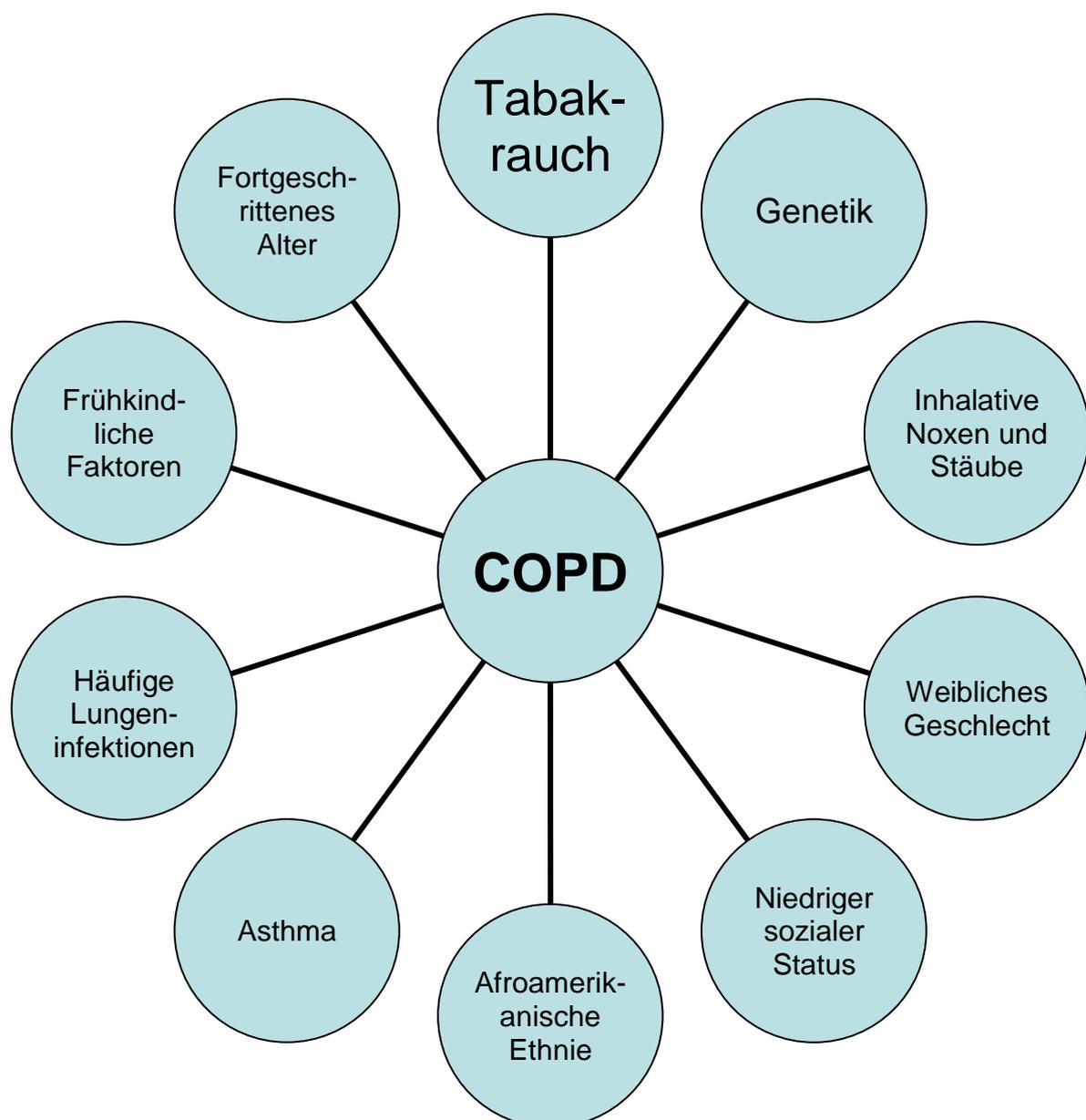


Abbildung 1 Risikofaktoren der COPD (Gold, 2017): Neben des Tabakrauches als Hauptrisikofaktor, fördern die hier dargestellten Einflüsse ebenfalls die Entwicklung einer COPD.

1.3 Klinik und Pathogenese der COPD

Das Krankheitsbild der COPD ist gekennzeichnet durch eine chronische Entzündungsreaktion der kleinen Luftwege in Verbindung mit der Entwicklung eines Lungenemphysems. In der Regel ist die COPD eine langsam progrediente Erkrankung, die mit einer chronischen nichtobstruktiven Bronchitis startet und in eine irreversible chronisch obstruktive Bronchitis übergeht. Zusammen mit dem meist entstehenden obstruktiven Lungenemphysem kommt es zu einer zunehmenden expiratorischen Atemflussbehinderung, die typischerweise mit Husten, Auswurf und Dyspnoe einhergeht (MacNee, 2005). Folgen sind ein Cor pulmonale (verursacht durch die pulmonale Hypertonie) und eine respiratorische Insuffizienz (Agusti et al., 2003).

Die Entzündung der kleinen Atemwege wird meist durch inhalative Noxen ausgelöst, welche durch die Entzündungsreaktion zu Umbauprozessen und einer Hypersekretion führen. Die Hauptentzündungszellen sind dabei in der Regel CD8+-T-Lymphozyten sowie Makrophagen (MacNee, 2005).

Das Lungenemphysem entsteht in Folge eines Ungleichgewichtes zwischen Proteasen und Proteaseninhibitoren. Dies führt zu einer Destruktion des Lungenparenchyms. Diese Destruktion hat eine bronchiale Instabilität aber auch eine erhöhte Fibrosierung des Lungengewebes zur Folge. All diese Faktoren begünstigen die Obstruktion, welche im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr durch Bronchospasmolyse aufgehoben werden kann. Folge ist ein Bronchialkollaps bei Expiration, welcher zu einer massiven Überblähung einzelner Lungenteile führt (Macc Nee, 2005).

Durch die Lungenüberblähung kommt es zum Zwerchfelltiefstand, welches in der Regel die Dyspnoe, auf Grund der ineffektiveren Atemmechanik, verstärkt. Die Expiration wird so immer weiter erschwert.

1.4 Diagnostik und Klassifikation der COPD

Die Diagnose der COPD wird bei klinisch-anamnestischen Hinweisen (Risikofaktorenexposition, Dyspnoe, Husten und Auswurf), lungenfunktionell gesichert. Spirometrisch ist besonders der post-bronchodilatator FEV1/FVC Wert (Tiffeneau-Index) zu betrachten. Hier ist laut GOLD-Diagnosekriterien ein Wert von <0.70 typisch für das Vorliegen einer obstruktiven Erkrankung (GOLD, 2017). Außerdem kann laut GOLD ein Tiffeneau-Index niedriger als die untere Norm (fünfte Perzentile des Tiffeneau Index) als Diagnosekriterium angenommen werden. (Vogelmeier et. al., 2018).

Aber auch ein Absinken der Einsekundenkapazität allein kann auf eine COPD hindeuten. Eine Kombination der beiden Diagnosekriterien ist daher laut van Dijk et al. sinnvoll (van Dijk et al., 2015).

Anschließend sollte laut Leitlinie der deutschen Atemwegsliga eine Bodyplethysmographie durchgeführt werden (Vogelmeier et. al., 2018).

Mittels Bodyplethysmographie wird meist eine pathologische Zunahme des Residualvolumens und der totalen Lungenkapazität bestimmt. Dies ist Folge des Lungenemphysems, welches sich im Laufe der Erkrankung entwickelt.

Außerdem gehört zur Diagnostik der COPD und besonders des Lungenemphysems die Messung der CO-Diffusionskapazität. Diese zeigt besonders den emphysematösen Umbau des Gewebes an (Vogelmeier et. al., 2018).

Die Klassifikation der COPD wird in zwei Teile gegliedert.

Der erste Teil beschäftigt sich mit der Schwere der Obstruktion. Hierzu wird die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) bestimmt und in Bezug zum Sollwert gesetzt. Die Schwere wird nach GOLD in 4 Klassen eingeteilt (Tabelle 1). Voraussetzung für diese Klassifikation ist ein Tiffeneau Index von unter 0.70. (Gold, 2017).

Tabelle 1 GOLD-Klassifikation nach Schweregrad der Obstruktion

Schweregrad der Obstruktion	GOLD-Klasse	FEV1% v. Soll (post-bronchodilatation)
Leicht	GOLD 1	≥80
Mittel	GOLD 2	50-79
Schwer	GOLD 3	30-49
Sehr schwer	GOLD 4	<30

Tabelle modifiziert nach GOLD, 2017 S. 31

Zu erwähnen ist hier jedoch, dass mithilfe der GOLD-Klassifikation alleine keine sichere Aussage über den Gesundheitszustand des Patienten getroffen werden kann (Han et al., 2013).

Der zweite Teil der Klassifikation der COPD beurteilt die Anzahl der Exazerbationen und Stärke der Symptomatik anhand dem mMRC und dem CAT. Dies wird im ABCD-Schema zusammengefasst.

Darüber hinaus kann die Schwere der Symptomatik mittels der sogenannten Borgskala ermittelt werden. Dabei gibt der Patient auf einer Skala von 0-10 seinen Beschwerdezustand an.

1.5 Therapie der COPD und des Lungenemphysems

1.5.1 Konventionelle Therapie

Die wohl wichtigste konventionelle Therapiemöglichkeit ist der Rauchverzicht bei Patienten mit Rauchanamnese. Hier können deutliche Erfolge erzielt werden, wenn die Nikotinkarenz über längere Zeit durchgehalten wird (GOLD, 2017).

Lungeninfekte können für COPD-Patienten tödlich enden oder für eine Verschlechterung der Erkrankung sorgen. Somit ist die Infektprävention ein zentraler Punkt in der COPD-Therapie. Hier kann am effektivsten mit Impfungen gegen Pneumokokken (besonders bei Patienten unter 65 Jahren) und Influenza eingegriffen werden (Alfageme et al., 2006) (GOLD, 2017).

Die medikamentöse Therapie zielt darauf ab die Exazerbationshäufigkeit zu verringern und die Symptome zu lindern. Ob sie jedoch langfristig Einfluss auf die Lungenfunktion nehmen kann ist momentan noch unklar (Gold, 2017).

Einzuteilen sind die Medikamente für die COPD in die Gruppen der Bronchodilatoren und der Entzündungshemmer. Diese Medikamentengruppen werden je nach Beschwerdeggrad verschieden kombiniert. Initial werden Bronchodilatoren wie ein langwirksames Beta2-Sympathomimetikum (LABA) oder langwirksame Muskarin-Antagonisten (LAMA) eingesetzt. Bei asthmatischen Beschwerden oder vermehrten Exazerbationen kann außerdem auf inhalative Corticosteroide (ICS) zurückgegriffen werden. Die Therapie kann mittels oralen Glucocorticoiden, Phosphodiesterase-4-Hemmern, Antibiotika und Mukolytika erweitert werden (Gold, 2017). In jeder Stufe kann darüber hinaus als Bedarfsmedikation ein kurzwirksames Beta2-Sympathomimetikum (SABA) eingesetzt werden.

Die obstruktiven Symptome können durch medikamentöse Therapie zwar meist gelindert werden, jedoch hat sie nur geringe Auswirkung auf die Ausbildung des Lungenemphysems, welches ebenfalls für einen Großteil der Symptome verantwortlich ist.

Neben der medikamentösen Therapie gibt es noch die Möglichkeit einer Behandlung mittels Langzeitsauerstoff (LTOT). Dadurch konnte eine Verlängerung der Lebenszeit sowie eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden (Stoller et al., 2010). Voraussetzung dafür ist allerdings eine Sauerstoffgabe von mindestens 16 Stunden pro Tag (GOLD, 2017). Diese Beobachtung konnte jedoch nur bei Patienten mit sehr schwerem Krankheitsverlauf inklusive respiratorischer Insuffizienz gemacht werden. Patienten mit einer stabilen COPD und ausreichender arterieller Sauerstoffsättigung profitieren hingegen nicht von einer Langzeitsauerstofftherapie (Albert et al., 2016).

Außerdem gibt es zusätzlich als Behandlungsoption die nichtinvasive positiv-Druck-Beatmung (NIV). In einer randomisierten, multizentrischen, kontrollierten Studie konnte durch eine NIV-Behandlung die Mortalität gesenkt, sowie eine Verbesserung der Lungenfunktion erreicht werden (Köhnlein et. al., 2014).

1.5.2 Therapie mittels chirurgischer Lungenvolumenreduktion

Ein Großteil der Beschwerden der COPD-Erkrankten ergibt sich aus dem damit zusammenhängenden Lungenemphysem. Historisch beginnt die Lungenvolumenreduktion in den 1950er Jahren. Dr. Otto C. Brantigan suchte nach einer Methode, um Lungenemphysempatienten zu therapieren. Ihm war aufgefallen,

dass die großen überblähten Lungen das Zwerchfell herunterdrücken. Unter der Annahme, eine kleinere Lunge würde eine bessere Atemmechanik zulassen, erfand er die Methodik der Lungenvolumenreduktion. Jedoch wurde damals aufgrund der hohen Komplikationsraten das Verfahren nicht weiter verfolgt. Erst Ende des 19. Jahrhunderts wurde die Methode dank des technischen und medizinischen Fortschritts wieder angewendet. Hier wurde eine Verbesserung der Werte FEV₁, PaO₂, der 6-Minuten-Gehstrecke sowie der Lebensqualität beobachtet und ein Ansprechen von 50-75% der Patienten verzeichnet. Dies kann erreicht werden, indem, mittels einer medianen Sternotomie, eine Bullektomie sowie die Entfernung des emphysematösen Gewebes durchgeführt wird. So kann, wie schon früh von Dr. Brantigan vermutet, die Atemmechanik verbessert werden. Außerdem wird so die Compliance der Lunge, das Perfusions/Ventilation-Verhältnis sowie die rechtsventrikuläre Füllung des Herzens verbessert (Fein et al., 1998)(Cooper JD et al., 1995).

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion wurde im „Nationale Emphysema Treatment Trial“ (NETT) untersucht (National Emphysema Treatment Trial Research Group, 2003). Bei der randomisierten kontrollierten Multicenterstudie wurde ein Ansprechen von Patienten mit dominierendem Oberlappenemphysem und einer niedrigen Belastungstoleranz bewiesen. Im Gegensatz dazu konnte eine erhöhte perioperative Mortalität bei Patienten mit niedriger FEV₁, niedriger CO-Diffusionskapazität sowie homogener Emphysemverteilung beobachtet werden. Die Mortalität nach 90 Tagen betrug bei der Interventionsgruppe 7,9%. Im Gegensatz dazu wurde in der Kontrollgruppe, welche nur medikamentös behandelt wurde, lediglich eine Mortalität von 1,3% festgestellt (National Emphysema Treatment Trial Research Group, 2003).

1.5.3 Therapie mittels endoskopischer Lungenvolumenreduktion

Trotz der immer weiter verbesserten OP-Technik ist die chirurgische Lungenvolumenreduktion, wie im Nationale Emphysema treatment Trial beschrieben, immer noch mit einer relativ hohen Mortalitätsrate belastet (7,9%) (National Emphysema Treatment Trial Research Group, 2003). Deshalb wurde nach einer weniger invasiven Methode gesucht und so die endoskopische Lungenvolumenreduktion entwickelt (Criner et al., 2011).

Die Theorie hinter der endoskopischen Lungenvolumenreduktion ähnelt der der chirurgischen Lungenvolumenreduktion. Auch bei der endoskopischen Lungenvolumenreduktion werden emphysematöse Bereiche reduziert, was zu einer Verminderung des intrathorakalen Gasvolumens führt und so die Atemmechanik verbessert und zu einem verbesserten Perfusions/Ventilations-Verhältnis führt.

Dabei gibt es verschiedene Methoden, die zur Therapieauswahl stehen. Neben der Behandlung mittels Polymer-Schaum und Dampf, wird hauptsächlich zwischen endobronchialen Ventilen und Nitinol Coils unterschieden.

Das Verfahren mit Polymer-Schaum konnte bislang keine Erfolge verzeichnen. Die Behandlung mittels Dampf konnte in einer Studie Effektivität zeigen und wird momentan in weiteren Studien beobachtet (Vogelmeier et al., 2018).

Die endobronchialen Ventile werden in der Regel unilateral, bei heterogenem Emphysem eingesetzt. Es sollte außerdem keine interlobuläre Kollateralventilation bestehen, da sonst Ventile nicht effektiv funktionieren können (Davey et al., 2015) (Klooster et al., 2015).

Die Ventile sind so aufgebaut, dass in das überblähte Areal keine Luft mehr eingeatmet werden kann. Der Auswärtsstrom durch die Ventile ist jedoch möglich, sodass das behandelte Lungenareal kleiner wird beziehungsweise im Idealfall eine Lappenatelektase entsteht. Nach und nach verbessert sich in einer Studie von Scirba *et al.* mit einem Stichprobenumfang von 321 Patienten die Einsekundenkapazität und die 6-Minuten-Gehstrecke über 6-12 Monate signifikant (Scirba et al., 2010). Ähnliches konnten Venuta *et al.* 2005 zeigen. Sie beobachteten eine signifikante Verbesserung der Einsekundenkapazität, des Residualvolumens, des Intrathorakalem Gasvolumens, der totalen Lungenkapazität sowie der 6-Minuten Gehstrecke (Venuta et al., 2005).

Besonders profitieren Patienten mit Oberlappenemphysem und intakten Fissuren, welche ein Zeichen für fehlende Kollateralventilation sind (Scirba et al., 2010).

Bei der alternativen Behandlungsmöglichkeit, den Nitinol Coils, handelt es sich um kleine Spiralen, welche ebenfalls, wie die Ventile, durch ein flexibles Interventionsbronchoskop unter Allgemeinanästhesie in die Atemwege eingesetzt werden. Die Coils werden unter Spannung eingeführt, sodass sich die Spirale und mit ihr das umgebende Lungengewebe nach Einsetzen zusammenzieht (Deslee et al., 2014). Eine stark vereinfachte Darstellung des Prozederes ist in Abbildung 2 zu erkennen.

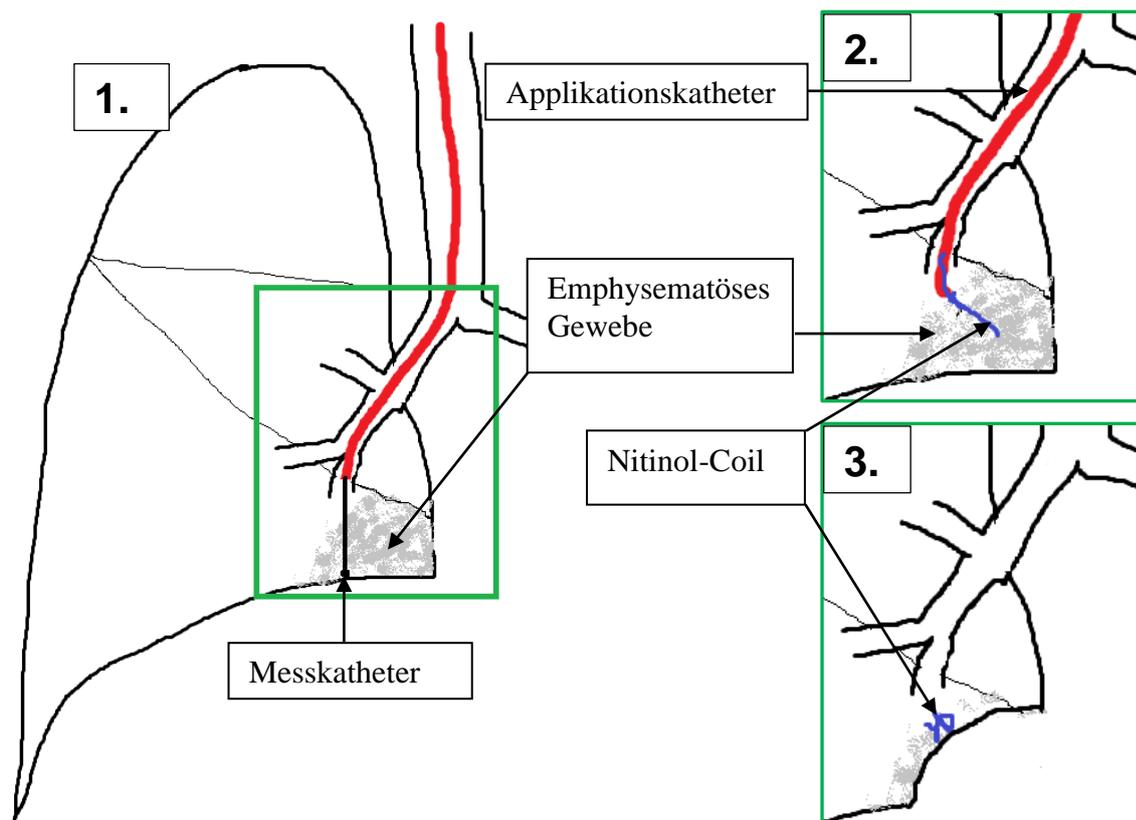


Abbildung 2 Stark vereinfachte Darstellung der Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils:

1. Sondierung der Pleura mittels Messkatheter
2. Einsetzen des Coils in das emphysematöse Gewebe
3. Zusammenraffen des emphysematösen Gewebes durch den Nitinol Coil

Coils können im Gegensatz zu den Ventilen auch bilateral eingesetzt werden. Außerdem stellt hier eine Kollateralventilation kein Problem dar. Meist werden pro Seite etwa 10 Coils implantiert.

In mehreren nicht randomisierten Studien konnte die Wirksamkeit der Methode nachgewiesen werden. So profitierten dort die Patienten signifikant über 6 und 12 Monate in den Kategorien FEV1, RV, 6MWD und SGRQ (Deslee et al., 2014) (Deslee et al., 2016). Des Weiteren konnten Kontogianni *et al.* ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Einsekundenkapazität, Residualkapazität, totale Lungenvolumenkapazität sowie der 6-Minuten Gehstrecke beweisen. Im einjährigen Follow-up konnte diese Verbesserung jedoch nicht aufrechterhalten werden (Kontogianni et al., 2017).

Über 6 Monate konnte allerdings eine Verbesserung der FEV1 um 150ml, des Residualvolumens um 14.5% sowie der 6-Minuten Gehstrecke um 48m von Gulsen *et al.* bewiesen werden (Gulsen et al., 2017).

Dabei wurden Patienten mit heterogenem sowie homogenem Emphysem behandelt. Bei beiden Gruppen konnten die oben beschriebenen signifikanten Erfolge erzielt werden. Die Hauptkomplikationen bei einer Behandlung mittels Nitinol Coils stellen mitunter schwere Hämoptysen, COPD Exazerbationen sowie ein Pneumothorax dar (Deslee et al., 2014).

„Ausschlusskriterien für eine Coilimplantation sind Patienten mit Anzeichen einer bestehenden Lungeninfektion, bekannter Nickel-Titan-Allergie, erhöhtem Blutungsrisiko, pulmonalarterieller Hypertonie und großbullösen Lungenveränderungen“ (Vogelmeier et. al., 2018 S.50).

2. Problemstellung

Die hohe Prävalenz sowie Mortalität der COPD erhöht den Druck neue Behandlungsmethoden zur Symptomverbesserung zu finden immer weiter. Besonders das sich entwickelnde Lungenemphysem mit der einhergehenden Dyspnoe schränkt die Lebensqualität stark ein. Eine kausale Therapie, abgesehen von der Lungentransplantation, ist momentan noch nicht bekannt, sodass die Erhöhung der Lebensqualität im Mittelpunkt steht. Neben der Entwicklung neuer Methoden müssen jedoch auch die bekannten Therapien auf ihre Wirksamkeit überprüft werden. Besonders invasive Verfahren, wie die Lungenvolumenreduktion, sollten aufgrund ihrer möglichen Komplikationen und der Schwere der Grunderkrankung besonders kritisch beurteilt werden. Die endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol-Coils gilt zwar bisher weniger komplikationsgefährdet als die klassische chirurgische Lungenvolumenreduktion, jedoch können auch hier, wie bei jedem invasiven Verfahren, Komplikationen auftreten.

In dieser Arbeit soll nun beleuchtet werden, ob die beschriebenen Studienergebnisse auch mit dem in klinischer Routine behandelten Homburger Kollektiv reproduziert werden können. Subjektiv betrachtet, konnte nicht der von den Studien suggerierte Behandlungserfolg im klinischen Alltag erzielt werden. Ob diese Einschätzung stimmt wird nun anhand der Daten der 6-Minuten Gehstrecke sowie der Lungenfunktionsdiagnostik untersucht.

Außerdem stellt sich die Frage, ob die Auswahl des zu behandelnden Lungenlappens visuell durch die zuständigen Ärzte richtig getroffen wurde. Neue Analysesoftware für CT-Bilder, die zum Zeitpunkt der Behandlung noch nicht zur Verfügung standen, ermöglichen nun gegebenenfalls eine präzisere Ziellappenauswahl. Dies wird im Folgenden ebenfalls untersucht.

3. Material und Methoden

Es handelt sich um eine unizentrische, retrospektive Beobachtungsstudie, die eine Stichprobe von 29 Patienten und insgesamt 41 Eingriffen umfasst.

3.1 Patientenkollektiv

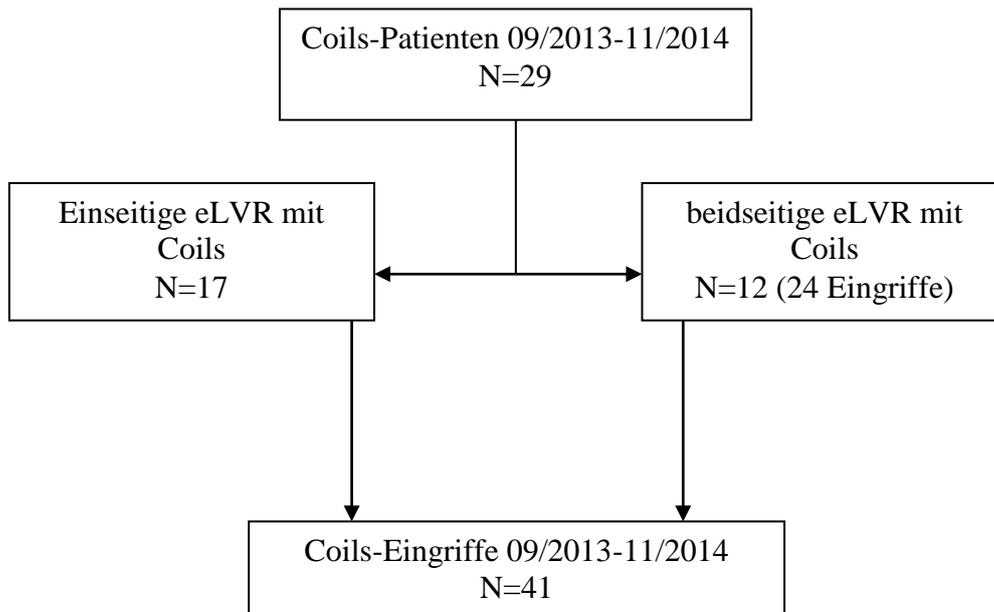


Abbildung 3 Patientenkollektiv im Consortdiagramm

3.1.1 Einschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die sich im Zeitraum vom 03.09.2013 bis zum 25.11.2014, einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils im Universitätsklinikum des Saarlandes unterzogen haben.

3.2 Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Nitinol Coils

3.2.1 Indikation

Die eLVR wurde bei Patienten mit COPD in den Stadien nach GOLD III und IV mit schwerer Überblähung in Erwägung gezogen, sofern konventionelle Therapieoptionen ausgeschöpft waren.

Die Auswahl des jeweiligen Verfahrens wurde in Zusammenschau aller Befunde (CT, Perfusions/Ventilation-Verhältnis, Vorliegen einer Kollateralventilation) getroffen.

Bei homogenen Lungenemphysem und inkompletten Fissuren ist eine eLVR mit Coils möglich. Diese ist, wie oben beschrieben, unabhängig vom Fissurenbefund und der Emphysemverteilung. Außerdem stellt bei der eLVR mittels Coils eine Kollateralventilation kein Problem dar.

Bei einem oberlappenbetonten Emphysem und nicht zu sehr eingeschränkter FEV1 ist, wenn es der Krankheitszustand des Patienten zulässt, eine chirurgische Lungenvolumenreduktion als Alternative in Erwägung zu ziehen.

3.2.2 Ablauf des Verfahrens

Sind die beschriebenen Indikationen gegeben, wird der Patient zur Coilimplantation vorbereitet. Der Eingriff erfolgt in Allgemeinanästhesie. Bronchoskopisch wird der zu behandelnde Lungenbereich etwa auf Höhe der Segmentbronchien aufgesucht und die Pleura mittels Messkatheter sondiert. Anschließend wird über einen Applikationskatheter, unter Röntgenkontrolle, der Coil in gespannter Form vorgeschoben und zwischen Segmentbronchien und Pleura in Position gebracht. Lässt man nun das Nitinolmaterial in seine ursprüngliche Form (spiralförmig) zurückfedern, wird das umgebene Lungengewebe zusammengerafft und der emphysematöse Bereich so verkleinert. Dies kann pro Lungenseite 10- bis 14-mal durchgeführt werden. Bei einer bilateralen Lungenvolumenreduktion mittels Coils wird erst eine Seite, dann einige Wochen später, nach Evaluation der Ergebnisse, in einem zweiten Eingriff die kontralaterale Seite behandelt.

Zur Exazerbationsprophylaxe erhalten die Patienten postoperativ 5 Tage Sultamicillin und Prednisolon.

3.3 Erhobene Daten

Alle Daten wurden retrospektiv dem elektronischen Datenspeicher des Universitätsklinikums des Saarlandes (SAP) entnommen.

3.3.1 Lungenfunktion

Die dem SAP entnommenen Lungenfunktionsdaten entsprechen den Messwerten zu drei verschiedenen Zeitpunkten. Der erste Zeitpunkt entspricht der Messung vor der Coilimplantation. Der zweite Wert wurde direkt nach der Behandlung (innerhalb der

ersten Woche) dokumentiert. Bei dem letzten Zeitpunkt handelt es sich um einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten nach der Coilimplantation.

Folgende Messparameter wurden dabei untersucht: Forcierte Vitalkapazität (FVC), expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1), totale spezifische Resistance (sR tot), effektive spezifische Resistance (sR eff), Residualvolumen (RV), Vitalkapazität (VC), totale Lungkapazität (TLC) und der Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungkapazität (RV%TLC).

Alle Werte wurden dabei spirometrisch, beziehungsweise bodyplethysmographisch bestimmt. Diese Untersuchungen wurden gemäß der Empfehlungen der deutschen Atemwegsliga durchgeführt (Criée et al., 2015).

3.3.2 6- Minuten Gehstrecke

Auch die Daten der 6-Minuten Gehstrecke (vor sowie wenige Tage nach dem Eingriff) wurden dem SAP entnommen.

Dabei wurden folgende Parameter betrachtet: zurückgelegte Strecke, Anzahl der Pausen, Sauerstoffgabe, Herzfrequenz vor und nach der Belastung, Sauerstoffsättigung vor und nach der Belastung sowie die Borgskala vor und nach der Belastung.

Für diesen Test muss der Patient 6 Minuten lang eine flache abgemessene Strecke möglichst ohne Pause zurücklegen. Dies wurde nach den internationalen Standards der American Thoracic Society durchgeführt (ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories, 2002).

3.4 Computertomographische Analyse

Zu jedem Patienten wurde das letzte CT vor der Coilimplantation aus dem klinikinternen Datenspeicher (SAP) gesucht bzw. bei den zuständigen niedergelassenen Radiologen angefordert. Anschließend wurden die Daten auf CDs gebrannt, anonymisiert und an das Coils-Unternehmen „PneumRx GmbH“ geschickt. Diese wertete die Bilder mit einer neuen Software bezüglich der Ziellappenwahl aus. Außerdem wurden die CT-Daten in die „StratX Lung Analysis Platform“ der Firma Pulmonx, welche endobronchiale Ventile vertreiben, mit gleicher Fragestellung eingelesen.

Die Ergebnisse dieser beiden Programme wurden anschließend mit den tatsächlich ausgewählten Ziellappen verglichen. Dazu wurde die Responder-Rate der Patienten, deren tatsächliche Lungenlappenauswahl mit dem von der Software empfohlenen Lungenlappen übereinstimmte, ausgewertet. Anschließend wurden die Ergebnisse mit der Responder-Rate der Patienten verglichen, bei denen Ziellappenauswahl und Softwarevorschlag Unterschiede aufwiesen.

Berücksichtigt wurde die Einsekundenkapazität, das Residualvolumen sowie die 6-Minuten Gehstrecke.

3.5 Statistische Analyse

Die Datensammlung aus dem klinikinternen Datenspeicher (SAP) erfolgte retrospektiv in Tabellenform mittels Microsoft Excel.

Die Analyse der Daten wurde mit dem Programm „IBM SPSS Statistics version 24“ durchgeführt. Hierzu wurde bei normalverteilter Datenlage der t-test angewendet. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0.05$ wurde das Ergebnis als signifikant angesehen.

4. Ergebnisse

4.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv umfasst 29 Patienten, von denen 19 (65.5%) männlich waren. Das durchschnittliche Alter lag bei 64.41 ± 8.10 Jahren, wobei das Minimum bei 51 Jahren und das Maximum bei 81 Jahren lag. Die mittlere Größe konnte bei 168.21 ± 9.47 cm bestimmt werden. Mit dem mittleren Gewicht von 67.91 ± 17.21 kg konnte ein durchschnittlicher BMI von 23.80 ± 4.98 errechnet werden. Alle Werte werden in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2 Patientencharakteristika

	Nr (%), MW \pm SD	Minimum	Maximum
Männlich (%)	19 (65.5)	-	-
Alter (Jahre)	64.41 ± 8.10	51	81
Größe (cm)	168.21 ± 9.47	150	188
Gewicht (kg)	67.91 ± 17.21	37.30	95.30
BMI (kg/m ²)	23.80 ± 4.98	15.94	34.38

Von den 29 Patienten haben 12 (41.38%) eine bilaterale endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol-Coils in zwei Eingriffen erhalten. Die restlichen 17 Patienten wurden unilateral in einem Eingriff behandelt. Diese Verteilung ist in Abbildung 4 dargestellt.

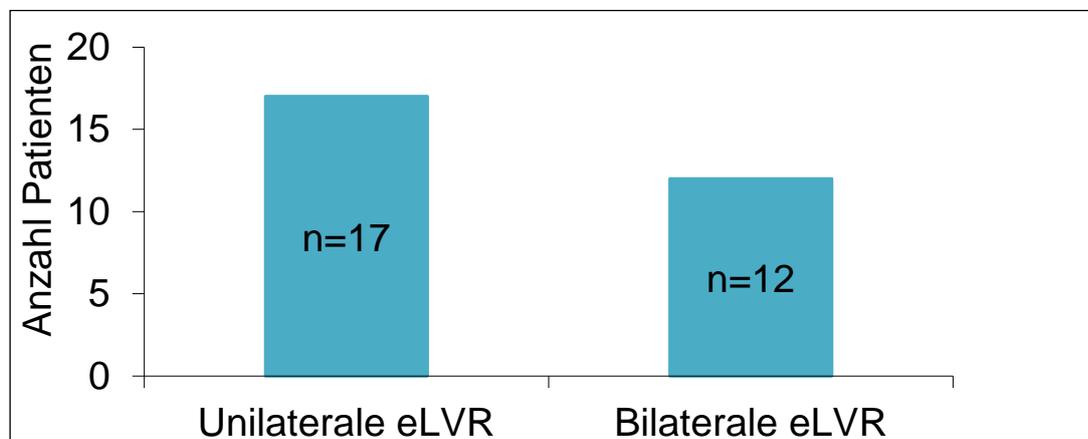


Abbildung 4 Verteilung von unilateraler und bilateraler endoskopischer Lungenvolumenreduktion: Bei 12 Patienten (41.38%) folgte nach der ersten eLVR mittels Coils eine weitere eLVR kontralateral.

Im ersten Eingriff wurde mehrheitlich der rechte Oberlappen 18/29 (62.1%) behandelt. Hier wurden jeweils 8 bis 14 Coils implantiert. Im Durchschnitt wurden pro Eingriff 10,28 Nitinol-Coils verwendet.

Bei den Patienten, welche eine bilaterale eLVR erhalten haben, wurde im zweiten Eingriff zumeist der linke Oberlappen 6/12 (50%) behandelt. Beim zweiten Eingriff wurden durchschnittlich 10 Coils verwendet. Dabei wurden jeweils zwischen 9 und 12 Nitinol-Coils implantiert.

Die beschriebenen Daten sind in den Tabellen 3 und 4 sowie in Abbildung 5 noch einmal ausführlich dargestellt.

Tabelle 3 Ziellungenlappen

Lungenlappen	Häufigkeit (%) beim 1. Eingriff	Häufigkeit (%) beim 2. Eingriff
LLL	1 (3.4)	2 (16.7)
LUL	7 (24.1)	6 (50.0)
RLL	3 (10.3)	1 (8.3)
RML	0	0
RUL	18 (62.1)	3 (25.0)

LLL: Left lower lobe; LUL: Left upper lobe; RLL: Right lower lobe; RML: Right middle lobe; RUL: Right upper lobe

Tabelle 4 Anzahl der implantierten Coils

Coils	Häufigkeit (%) beim 1. Eingriff	Häufigkeit (%) beim 2. Eingriff
12	3 (10.3)	1 (8.3)
11	6 (20.7)	1 (8.3)
10	17 (58.6)	7 (58.3)
9	2 (6.9)	3 (25.0)
8	1 (3.4)	0 (0.0)

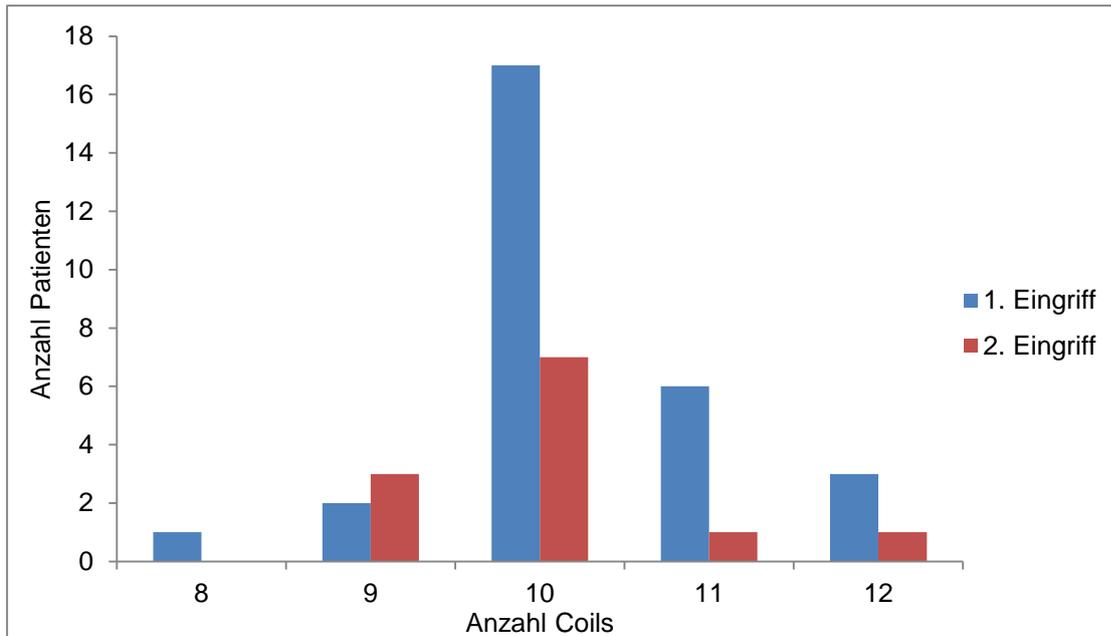


Abbildung 5 Häufigkeitsverteilung der implantierten Coils:

Es wurden beim ersten Eingriff zwischen 8 und 12 Coils verwendet. Beim zweiten Eingriff wurden 9 bis 12 Coils implantiert. Am häufigsten wurden bei beiden Eingriffen 10 Nitinol Coils eingesetzt.

4.2 Daten der Lungenfunktionsdiagnostik

4.2.1 Ergebnisse des ersten Eingriffes

Im Vergleich der Lungenfunktionsdaten vor der eLVR mit den Daten wenige Tage nach dem ersten Eingriff, ist lediglich bei einem der analysierten Parameter eine statistisch relevante Änderung zu beobachten. Der Prozentuale Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität lag vor dem Eingriff im Durchschnitt bei $72.75\% \pm 7.50\%$. Durch den Eingriff konnte der Anteil auf $69.89\% \pm 7.81\%$ reduziert werden. Die Änderung von $-2.86\% \pm 6.91\%$ ist mit einem P von 0.034 als statistisch signifikant anzusehen.

Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 nochmal dargestellt.

Tabelle 5 Lungenfunktionsdaten des ersten Eingriffs im kurzfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
FVC (L)	29	1.81 ± 0.53	1.92 ± 0.61	0.11 ± 0.43	0.176
FVC (%)	29	53.29 ± 13.84	57.34 ± 17.31	4.05 ± 13.89	0.128
FEV1 (L)	29	0.75 ± 0.30	0.81 ± 0.32	0.06 ± 0.21	0.125
FEV1 (%)	29	27.71 ± 9.18	30.40 ± 11.24	2.69 ± 7.58	0.066
SR tot (%)	29	728.88 ± 425.06	637.87 ± 323.87	-91.01 ± 299.01	0.112
SR eff (%)	29	573.87 ± 281.80	510.82 ± 242.32	-63.05 ± 210.31	0.118
RV (L)	29	5.69 ± 1.02	5.41 ± 1.56	-0.28 ± 1.39	0.288
RV (%)	29	254.80 ± 53.48	239.32 ± 57.85	-15.48 ± 58.68	0.166
VC (L)	29	2.11 ± 0.72	2.27 ± 0.63	0.16 ± 0.44	0.060
VC (%)	29	60.73 ± 17.04	64.56 ± 16.69	3.83 ± 12.35	0.112
TLC (L)	29	7.84 ± 1.23	7.47 ± 1.98	-0.36 ± 1.70	0.259
TLC (%)	29	131.83 ± 21.08	125.77 ± 23.96	-6.06 ± 22.98	0.166
RV/TLC (%)	29	72.75 ± 7.50	69.89 ± 7.81	-2.86 ± 6.91	0.034

In Tabelle 6 wird der Vergleich der Lungenfunktionsdaten vor dem ersten Eingriff mit den Werten 6-12 Monate nach der eLVR mittels Nitinol-Coils aufgezeigt. Dieser Langzeitvergleich zeigt in keinen der untersuchten Parameter eine statistisch signifikante Änderung

Tabelle 6 Lungenfunktionsdaten des ersten Eingriffs im langfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR (6-12 Monate)	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
FVC (L)	15	1.81 ± 0.53	1.68 ± 0.57	-0.13 ± 0.33	0.145
FVC (%)	15	51.27 ± 14.84	47.87 ± 16.24	-3.4 ± 8.98	0.165
FEV1 (L)	15	0.76 ± 0.28	0.69 ± 0.23	-0.07 ± 0.18	0.150
FEV1 (%)	15	26.72 ± 9.08	24.85 ± 9.22	-1.87 ± 5.48	0.208
SR tot (%)	14*	713.87 ± 377.44	750.77 ± 397.37	36.9 ± 234.21	0.566
SR eff (%)	14*	567.01 ± 266.23	582.29 ± 257.86	15.29 ± 139.36	0.688
RV (L)	14*	5.81 ± 1.09	6.14 ± 1.59	0.33 ± 1.15	0.298
RV (%)	14*	259.43 ± 51.55	272.09 ± 66.91	12.66 ± 51.43	0.374
VC (L)	14*	2.12 ± 0.77	2.08 ± 0.65	-0.04 ± 0.45	0.767
VC (%)	14*	60.46 ± 16.85	58.07 ± 17.62	-2.39 ± 7.73	0.269
TLC (L)	14*	8.00 ± 1.37	8.23 ± 1.68	0.23 ± 1.10	0.452
TLC (%)	14*	132.25 ± 18.46	135.64 ± 21.19	3.39 ± 17.28	0.476
RV/TLC (%)	14*	72.82 ± 7.15	70.37 ± 19.33	-2.45 ± 14.99	0.551

*=Unvollständige Dokumentation der Lungenfunktionsdaten eines Patienten

4.2.2 Ergebnisse des zweiten Eingriffes

Die Daten der Patienten, welche eine zweite eLVR mittels Nitinol-Coils bekommen haben, sind in den Tabellen 7 und 8 dargestellt. Hier konnte weder kurzzeitig (wenige Tage nach dem Eingriff) noch langfristig (6-12 Monate nach dem Eingriff) eine signifikante Änderung in Bezug auf die vor dem zweiten Eingriff erhobenen Werte beobachtet werden.

Tabelle 7 Lungenfunktionsdaten des zweiten Eingriffs im kurzfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
FVC (L)	12	1.93 ± 0.64	2.00 ± 0.64	0.07 ± 0.31	0.442
FVC (%)	12	60.58 ± 17.99	62.63 ± 14.57	2.05 ± 9.03	0.448
FEV1 (L)	12	0.80 ± 0.35	0.79 ± 0.29	-0.02 ± 0.13	0.652
FEV1 (%)	12	31.60 ± 10.96	31.46 ± 9.79	-0.14 ± 4.66	0.918
SR tot (%)	12	588.79 ± 365.58	552.12 ± 291.84	-36.68 ± 99.81	0.229
SR eff (%)	12	476.26 ± 270.83	465.93 ± 220.97	-10.33 ± 76.30	0.648
RV (L)	12	5.31 ± 1.73	4.96 ± 1.12	-0.35 ± 0.96	0.231
RV (%)	12	236.86 ± 90.10	218.88 ± 57.05	-17.98 ± 45.87	0.202
VC (L)	12	2.27 ± 0.76	2.35 ± 0.74	0.08 ± 0.25	0.308
VC (%)	12	69.03 ± 18.75	71.23 ± 16.37	2.21 ± 6.97	0.296
TLC (L)	12	7.58 ± 1.51	7.31 ± 1.28	-0.27 ± 0.90	0.320
TLC (%)	12	133.50 ± 36.44	127.33 ± 24.63	-6.18 ± 18.33	0.268
RV/TLC (%)	12	68.56 ± 8.97	67.55 ± 8.39	-1.01 ± 4.15	0.419

Tabelle 8 Lungenfunktionsdaten des zweiten Eingriffs im langfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW ± SD vor zweiter eLVR	MW ± SD nach zweiter eLVR (6-12 Monate)	Δ MW ± SD vor-nach zweiter eLVR	P
FVC (L)	11	1.91 ± 0.73	1.70 ± 0.54	-0.20 ± 0.33	0.067
FVC (%)	11	59.17 ± 18.16	53.18 ± 13.14	-5.99 ± 9.84	0.071
FEV1 (L)	11	0.82 ± 0.36	0.76 ± 0.29	-0.06 ± 0.18	0.297
FEV1 (%)	11	32.11 ± 11.34	29.75 ± 8.25	-2.36 ± 6.40	0.249
SR tot (%)	11	596.71 ± 382.35	646.71 ± 446.33	49.66 ± 135.93	0.253
SR eff (%)	11	479.21 ± 283.85	524.53 ± 302.22	45.32 ± 105.56	0.185
RV (L)	11	5.50 ± 1.66	5.43 ± 0.62	-0.08 ± 1.50	0.869
RV (%)	11	245.61 ± 88.99	238.97 ± 32.86	-6.64 ± 69.61	0.758
VC (L)	11	2.28 ± 0.80	2.15 ± 0.66	-0.13 ± 0.36	0.252
VC (%)	11	68.44 ± 19.55	64.80 ± 16.87	-3.64 ± 9.81	0.247
TLC (L)	11	7.78 ± 1.40	7.58 ± 0.95	-0.21 ± 1.34	0.618
TLC (%)	11	136.36 ± 36.79	131.11 ± 18.35	-5.25 ± 27.43	0.540
RV/TLC (%)	11	69.43 ± 8.86	71.98 ± 6.45	2.55 ± 5.84	0.179

4.2.3 Ergebnisse aller Eingriffe

In Tabelle 9 und 10 ist die Analyse unabhängig vom ersten oder zweiten Eingriff dargestellt.

Im kurzzeitigen Vergleich ist bei zwei von den untersuchten Parametern eine statistisch relevante Änderung zu verzeichnen. So ist die Vitalkapazität direkt nach dem Eingriff im Vergleich zu vorher im Durchschnitt von $2.16\text{L} \pm 0.73\text{L}$ auf $2.29\text{L} \pm 0.61\text{L}$ gestiegen. Diese Änderung um $0.14\text{L} \pm 0.39\text{L}$ ist mit einem P von 0.032 als signifikant einzustufen.

Außerdem hat sich der prozentuale Anteil des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität statistisch signifikant um $-2.32\% \pm 6.24\%$ ($P=0.022$) auf $69.21\% \pm 7.96\%$ geändert (Tabelle 9).

In Tabelle 10 ist der langfristige Vergleich aller Eingriffe dargestellt. Hier konnte keine statistisch relevante Änderung festgestellt werden.

Tabelle 9 Lungenfunktionsdaten aller Eingriffe im kurzfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW \pm SD vor eLVR	MW \pm SD nach eLVR	Δ MW \pm SD vor-nach eLVR	P
FVC (L)	41	1.84 ± 0.58	1.94 ± 0.61	0.10 ± 0.40	0.116
FVC (%)	41	55.42 ± 15.30	58.89 ± 16.56	3.46 ± 12.58	0.086
FEV1 (L)	41	0.77 ± 0.31	0.81 ± 0.31	0.04 ± 0.19	0.208
FEV1 (%)	41	28.85 ± 9.76	30.71 ± 10.73	1.86 ± 6.92	0.093
SR tot (%)	41	687.88 ± 409.17	612.77 ± 313.70	-75.11 ± 256.81	0.068
SR eff (%)	41	545.30	278.90 ± 43.56	-47.62 ± 182.07	0.102
RV (L)	41	5.58 ± 1.26	5.28 ± 1.45	-0.30 ± 1.27	0.137
RV (%)	41	249.55 ± 65.60	233.34 ± 57.67	-16.21 ± 54.69	0.065
VC (L)	40*	2.16 ± 0.73	2.29 ± 0.61	0.14 ± 0.39	0.032
VC (%)	40*	63.22 ± 17.75	66.56 ± 16.68	3.35 ± 10.95	0.061
TLC (L)	41	7.76 ± 1.31	7.42 ± 1.79	-0.34 ± 1.50	0.159
TLC (%)	41	132.32 ± 26.02	126.22 ± 23.86	-6.10 ± 21.49	0.077
RV/TLC (%)	41	71.53 ± 8.07	69.21 ± 7.96	-2.32 ± 6.24	0.022

*=Unvollständige Dokumentation der Lungenfunktionsdaten eines Patienten

Tabelle 10 Lungenfunktionsdaten aller Eingriffe im langfristigen vor-nach Vergleich

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR (6-12 Monate)	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
FVC (L)	26	1.83 ± 0.55	1.69 ± 0.55	-0.14 ± 0.35	0.058
FVC (%)	26	53.47 ± 14.09	50.12 ± 14.97	-3.35 ± 10.21	0.108
FEV1 (L)	26	0.77 ± 0.31	0.72 ± 0.26	-0.06 ± 0.16	0.101
FEV1 (%)	26	28.32 ± 9.43	26.92 ± 9.00	-1.40 ± 5.92	0.240
SR tot (%)	25*	708.86 ± 440.73	704.84 ± 413.92	-4.02 ± 271.87	0.941
SR eff (%)	25*	563.35 ± 296.74	556.88 ± 273.73	-6.47 ± 183.13	0.861
RV (L)	25*	5.68 ± 0.97	5.83 ± 1.29	0.15 ± 1.08	0.505
RV (%)	25*	253.74 ± 53.26	257.52 ± 56.18	3.77 ± 50.11	0.710
VC (L)	25*	2.16 ± 0.76	2.11 ± 0.64	-0.05 ± 0.44	0.560
VC (%)	25*	62.47 ± 16.79	61.03 ± 17.27	-1.44 ± 10.66	0.507
TLC (L)	25*	7.88 ± 1.20	7.94 ± 1.42	0.06 ± 0.94	0.766
TLC (%)	25*	133.40 ± 21.21	133.65 ± 19.68	0.24 ± 15.79	0.939
RV/TLC (%)	25*	72.28 ± 7.77	71.07 ± 14.85	-1.21 ± 12.30	0.628

*=Unvollständige Dokumentation der Lungenfunktionsdaten eines Patienten

4.3 Daten der 6 Minuten Gehstrecke

4.3.1 Ergebnisse des ersten Eingriffs

Die bei der 6 Minuten Gehstrecke gemessenen Parameter sind in Tabelle 11 dargestellt.

Verglichen wurden die Daten vor der ersten Lungenvolumenreduktion mit denen direkt nach der Behandlung. In keiner der 9 Kategorien konnte eine statistisch signifikante Änderung verzeichnet werden.

Tabelle 11 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (erster Eingriff)

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
Strecke (m)	24	311.21 ± 85.26	304.67 ± 94.58	-6.54 ± 79.78	0.692
Pausen	24	0.71 ± 1.46	0.75 ± 1.45	0.04 ± 1.16	0.862
O ₂ - Gabe (L)	24	1.5 ± 1.41	1.81 ± 1.41	0.31 ± 1.14	0.193
HF vor Belastung (bpm)	24	85.83 ± 14.29	92.96 ± 19.20	7.13 ± 21.58	0.119
HF nach Belastung (bpm)	24	101.46 ± 16.22	100.00 ± 23.77	-1.46 ± 23.47	0.764
SpO ₂ vor Belastung (%)	24	93.69 ± 1.89	94.37 ± 1.86	0.68 ± 1.76	0.074
SpO ₂ nach Belastung (%)	24	89.65 ± 6.52	89.18 ± 6.04	-0.47 ± 5.03	0.651
Borgskala vor Belastung	24	2.46 ± 2.00	2.38 ± 1.64	-0.08 ± 1.95	0.836
Borgskala nach Belastung	24	6.08 ± 2.65	5.13 ± 2.27	-0.96 ± 2.96	0.126

4.3.2 Ergebnisse des zweiten Eingriffs

Ähnlich wie bei dem ersten Eingriff in Tabelle 11, konnte bei der zweiten endoskopischen Lungenvolumenreduktion keine signifikante Änderung im vor-nach Vergleich beobachtet werden (Tabelle 12).

Tabelle 12 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (zweiter Eingriff)

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
Strecke (m)	10	300.50 ± 103.64	268.50 ± 125.70	-32.00 ± 55.19	0.100
Pausen	10	0.90 ± 1.91	0.80 ± 1.40	-0.10 ± 0.74	0.678
O ₂ - Gabe (L)	10	1.75 ± 1.81	1.85 ± 2.19	-0.10 ± 1.20	0.798
HF vor Belastung (bpm)	10	90.40 ± 15.70	92.70 ± 18.95	2.30 ± 19.40	0.716
HF nach Belastung (bpm)	10	99.40 ± 25.84	98.50 ± 17.70	-0.90 ± 27.58	0.920
SpO ₂ vor Belastung (%)	10	94.13 ± 2.25	94.19 ± 2.58	0.06 ± 2.53	0.942
SpO ₂ nach Belastung (%)	10	86.64 ± 7.60	86.78 ± 9.26	0.14 ± 3.19	0.893
Borgskala vor Belastung	10	2.80 ± 1.69	2.70 ± 2.67	-0.10 ± 2.33	0.895
Borgskala nach Belastung	10	5.30 ± 1.89	5.90 ± 2.38	0.60 ± 1.43	0.217

4.3.3 Ergebnisse aller Eingriffe

Auch bei Betrachtung aller Eingriffe unabhängig ob erste oder zweite Lungenvolumenreduktion konnte ebenfalls keine statistisch signifikante Änderung aufgezeigt werden (Tabelle 13).

Tabelle 13 6 Minuten Gehstrecke im vor-nach Vergleich (alle Eingriffe)

	N	MW ± SD vor eLVR	MW ± SD nach eLVR	Δ MW ± SD vor-nach eLVR	P
Strecke (m)	34	308.06 ± 89.56	294.03 ± 104.04	-14.03 ± 73.52	0.274
Pausen	34	0.76 ± 1.58	0.76 ± 1.42	0.00 ± 1.04	1.000
O ₂ - Gabe (L)	34	1.57 ± 1.52	1.82 ± 1.64	0.25 ± 1.14	0.211
HF vor Belastung (bpm)	34	87.18 ± 14.63	92.88 ± 18.84	5.71 ± 20.80	0.758
HF nach Belastung (bpm)	34	100.85 ± 19.14	99.56 ± 21.76	-1.29 ± 24.32	0.758
SpO ₂ vor Belastung (%)	34	93.82 ± 1.98	94.32 ± 2.06	0.49 ± 2.00	0.159
SpO ₂ nach Belastung (%)	34	88.77 ± 6.87	88.48 ± 7.07	-0.29 ± 4.53	0.710
Borgskala vor Belastung	34	2.56 ± 1.89	2.47 ± 1.96	-0.09 ± 2.04	0.802
Borgskala nach Belastung	34	5.85 ± 2.45	5.35 ± 2.30	-0.50 ± 2.68	0.284

4.4 Responder Rate

Bei Berechnung der Responder-Rate wurde die Änderung der FEV1, des Residualvolumen sowie der Gehstrecke nach 6 Minuten betrachtet. Als Responder wird ein Patient bezeichnet, bei dem sich die FEV1 um mindestens 100 ml verbessert (Donohue, 2005), das Residualvolumen um mindestens 430 ml abnimmt (Hartmann et al., 2012) oder die Gehstrecke nach 6 Minuten um mindestens 26 m steigt (Puhan et al., 2011). Unterschieden wird auch hier zwischen kurzfristigem (direkt nach dem Eingriff) und langfristigem Vergleich (6-12 Monate nach der Behandlung). Bei den Werten der 6-Minuten Gehstrecke konnte aufgrund mangelnder Daten kein langfristiger Vergleich aufgestellt werden.

Das Maximum der Responder-Rate liegt bei 48.28% und ist bei der FEV1 im kurzfristigen Vergleich nach dem ersten Eingriff zu finden. Beim Residualvolumen haben ebenfalls die meisten Patienten im kurzfristigen Vergleich direkt nach dem ersten Eingriff profitiert. Nach 6-12 Monaten kann in den gleichen Kategorien nur noch eine Responder-Rate von 15.39% beziehungsweise 14.29% beschrieben werden. Bei Betrachtung der Patienten, welche eine zweite endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils bekommen haben, ist nach dem zweiten Eingriff ein nicht erheblicher Unterschied zwischen kurzfristigem und langfristigem Vergleich zu erkennen (Tabelle 14).

Tabelle 14 Responder-Rate

	Kurzfristiger Vergleich (Erster Eingriff)	Kurzfristiger Vergleich (Zweiter Eingriff)	Langfristiger Vergleich (Erster Eingriff)	Langfristiger Vergleich (Zweiter Eingriff)
Gehstrecke (m)	7/24 (29.17%)	1/10 (10%)	-*	-*
FEV1 (L)	14/29 (48.28 %)	2/12 (16.67%)	2/13 (15.39%)	2/11 (18.18%)
RV (L)	12/29 (41.38%)	4/12 (33.33%)	2/14 (14.29%)	3/11 (27.27%)

*=Fehlende langfristige Dokumentation der 6-Minuten Gehstrecke

4.5 Ergebnisse der CT-Analyse

4.5.1 Analyse von PneumRX GmbH

Von den 29 eingeschickten CT-Bildern konnten 16 analysiert werden. 9 von den 29 CT-Aufnahmen (31.04%) konnten ohne Einschränkungen ausgewertet werden.

Hauptproblem bei der Analyse war eine zu große Schichtdicke in der CT-Aufnahme (12/29).

Anhand der prozentualen low-attenuation areas (%LAA) konnten die Lungenlappen ausgemacht werden, welche laut Analyse behandelt werden sollten. Dabei stimmte der behandelte Lungenlappen in 13 von 16 Fällen (81.25%) mit einem der zwei am meisten betroffenen Lungenlappen (höchste %LAA) überein.

Anschließend wurde untersucht, ob die Übereinstimmung des behandelten Lungenlappens mit dem Vorschlag der Software einen Einfluss auf das Ansprechen der Behandlung hat.

Dazu wurden in Abbildung 6 die Responder-Rate der Patienten, bei denen Softwarevorschlag und tatsächlich behandelter Lungenlappen identisch waren, mit denen, deren behandelter Lungenlappen unterschiedlich zum Vorschlag der Software waren, verglichen. Bei Überlegenheit der Software, wäre somit eine schlechtere Responder-Rate bei den Patienten zu erwarten, deren behandelte Ziellappen nicht mit dem Softwarevorschlag übereinstimmte.

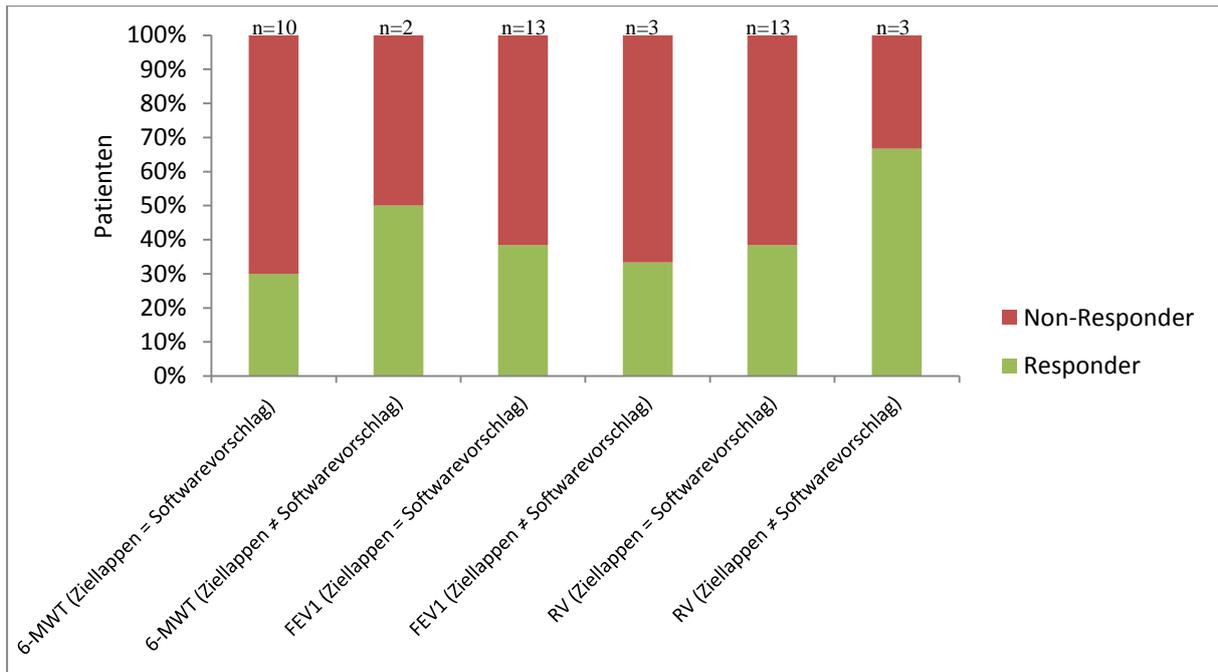


Abbildung 6 Responder-Rate bei der Analyse von PneumRX GmbH:

Bei zwei von drei Messparametern (6-MWT und RV) gab es eine höhere Zahl an Respondern, wenn der tatsächlich ausgewählte Lungenlappen mit dem Vorschlag der Software nicht übereinstimmte.

In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass Patienten, bei denen sich Softwarevorschlag und tatsächlich behandelte Lungenlappen unterscheiden, in den Kategorien 6-Minuten-Gehstrecke (50% im Vergleich zu 30%) sowie dem Residualvolumen (66,67% im Vergleich zu 38,46%) häufiger profitieren. Bei Betrachtung der Einsekundenkapazität (33,33% im Vergleich zu 38,46%) verhält sich der Sachverhalt umgekehrt.

Da sich Ziellungenlappenvorschlag und tatsächlich ausgewählter Lungenlappen nur in 18,75% der Fälle unterschieden haben, ist der Stichprobenumfang derer entsprechend gering (n=2-3).

4.5.2 Analyse von Pulmonx

28 CT-Aufnahmen konnten auf der „StratX Lung Analysis Platform“ eingelesen werden, dessen Algorithmus normalerweise für endobronchiale Ventile angewendet wird. Davon war bei 10 Dateien eine Analyse möglich (35.71%).

In 7 von 10 Fällen (70%) entsprach hier der von ärztlicher Seite ausgewählte Ziellappen einem der zwei laut Software am meisten betroffenen Lungenlappen. Ob diese 70% ein besseres oder schlechteres Ansprechen auf die Behandlung hatten, als die Patienten, bei denen sich ausgewählter Ziellappen und Softwareempfehlung unterscheiden, wurde analysiert und in Abbildung 7 dargestellt.

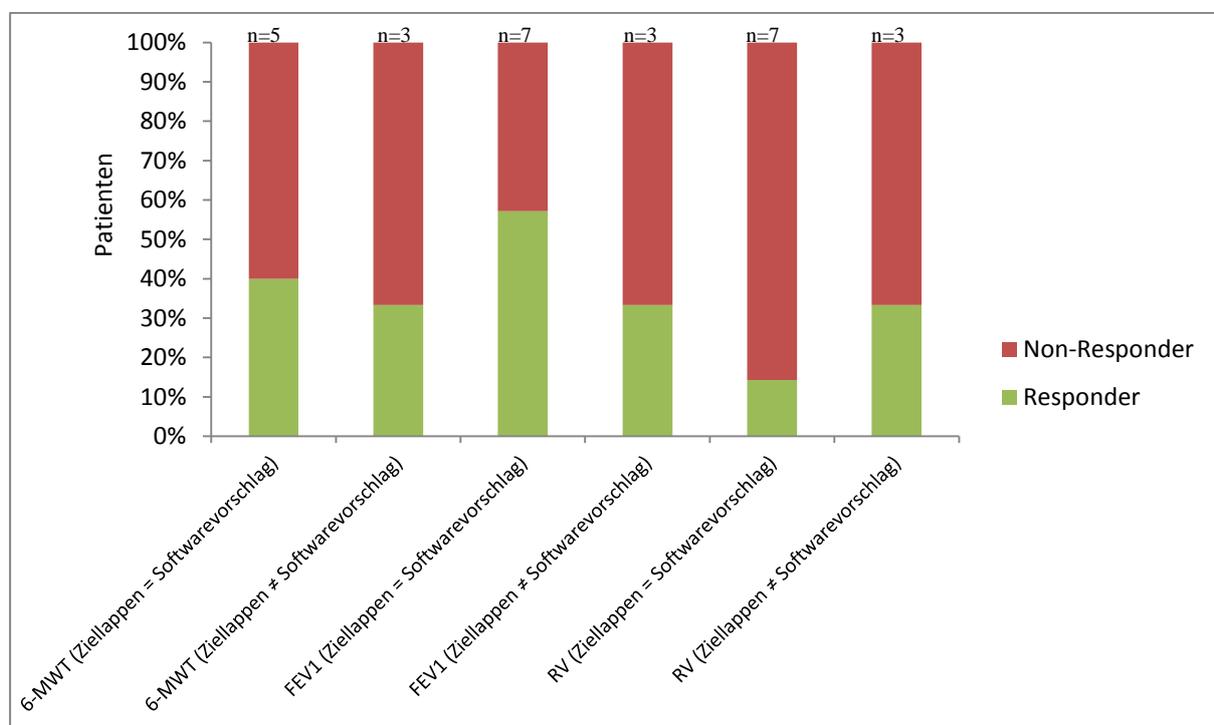


Abbildung 7 Responder-Rate bei der Analyse von Pulmonx:

In einem von den drei Messparametern (RV) gab es eine höhere Zahl an Respondern, wenn der tatsächlich ausgewählte Lungenlappen mit dem Vorschlag der Software nicht übereinstimmte.

Es ist zu erkennen, dass Patienten, bei denen Softwarevorschlag und tatsächlich behandelte Lungenlappen übereinstimmen, in den Kategorien 6-Minuten-Gehstrecke (40% im Vergleich zu 33,33%) sowie der Einsekundenkapazität (57,14% im Vergleich zu 33,33%) häufiger profitieren. Bei Analyse des Residualvolumens ist eine höhere Responder-Rate bei Patienten zu beobachten, deren behandelte Ziellappen sich vom Softwarevorschlag unterscheiden (33,33% im Vergleich zu 16,67%).

5. Diskussion

Die vorliegende Arbeit sollte untersuchen, ob die Behandlung eines Lungenemphysems mittels Nitinol Coils erfolgsversprechend und somit sinnvoll ist. Außerdem sollte die Anwendung neuer CT-Analysesoftwares bezüglich der Auswahl der Ziellungenlappen für eine Behandlung mittels Nitinol Coils geprüft werden.

Die Wichtigkeit neuer Behandlungsmethoden für ein Lungenemphysem ergibt sich aus der beschriebenen hohen Prävalenz sowie der hohen Symptomlast der Grunderkrankung COPD.

Für diese Analyse wurden insgesamt 41 Fälle bei 29 Patienten, die am Universitätsklinikum des Saarlandes mittels Nitinol Coils behandelt wurden, betrachtet.

Die vorliegende Arbeit zeigt im Wesentlichen im klinischen Alltag keine signifikante Verbesserung der Untersuchungswerte nach der Behandlung mit Nitinol Coils.

Zwar kann im ersten Eingriff eine kurzfristige Verringerung des prozentualen Anteils des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität um -2.86 ± 6.91 erreicht werden (Tabelle 5), jedoch kann dieser Erfolg im Verlauf über 6-12 Monate nicht gehalten werden (Tabelle 6). Die Auswertung der Daten der 6-Minuten Gehstrecke ergab ebenfalls keine signifikante Änderung (Tabelle 11).

Natürlich muss auch in Betracht gezogen werden, dass es sich bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung um eine chronisch progrediente Erkrankung handelt. So ist eine langfristige Verschlechterung der Lungenfunktionswerte auch mit Therapie zu erwarten. Jedoch ist fraglich ob dies innerhalb von 6-12 Monate den Effekt einer endoskopischen Lungenvolumenreduktion eingeholt haben sollte.

Bei den 12 Patienten, welche eine zweite endoskopische Lungenvolumenreduktion erhalten haben, konnte im zweiten Eingriff weder kurzfristig, noch langfristig eine signifikante Änderung der Lungenfunktions-, sowie 6-Minuten Gehstreckedaten erreicht werden. Eine zweite Behandlung auf der kontralateralen Lungenseite sollte in Zukunft daher kritisch betrachtet werden.

Bei Betrachtung aller Eingriffe ist kurzfristig zwar eine signifikante Verbesserung der Vitalkapazität und des prozentualen Anteils des Residualvolumens an der totalen Lungenkapazität zu erkennen, jedoch ist diese Änderung im langfristigen Vergleich nicht mehr festzustellen.

Ein weiteres Augenmerk ist auf die bei der 6-Minuten Gehstrecke dokumentierte Borgskala zu richten. Hier ist ebenfalls keine statistisch relevante Änderung zu erkennen. Da die Borgskala das subjektive Belastungsgefühl des Patienten angibt, wird deutlich, dass wahrscheinlich kein signifikanter Zugewinn an Lebensqualität erzielt werden kann.

Die expiratorische Einsekundenkapazität (FEV1) in Bezug auf den Sollwert ist, wie in der Einleitung beschrieben, Kriterium für die Klassifikation der COPD. Daher gilt diesem Wert besondere Aufmerksamkeit. Dieser ändert sich weder kurz- noch langfristig statistisch signifikant. Diese Ergebnisse widersprechen den Ergebnissen der zuvor beschriebenen Studien (vgl. Deslee et al., 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017). Somit kann eine Verbesserung der Grunderkrankung im klinischen Alltag nicht bestätigt werden.

Jedoch ist zu sehen, dass etwas weniger als die Hälfte der Patienten im ersten Eingriff (48.28%) als Responder in der Kategorie FEV1 gelten. Ähnliches ist bei dem Residualvolumen zu erkennen. Auch hier gelten 41.38% als Responder, obwohl in der statistischen Analyse aller Patienten im Mittelwert keine statistisch relevante Verbesserung zu sehen ist. Über 6-12 Monate geht die Zahl der Responder jedoch deutlich zurück, was mit der statistischen Analyse der Lungenfunktionsdaten übereinstimmt. Auch dort ist langfristig nie eine signifikante Verbesserung zu beobachten.

Dies geht mit der Studie von Kontogianni *et al.* einher, welche ebenfalls langfristig nach 12 Monaten keine anhaltende signifikante Verbesserung beweisen konnte (Kontogianni et al., 2017).

Im Gegensatz dazu stehen andere Arbeiten, welche ein langzeitiges Profitieren in mehreren Kategorien aufgezeigt haben (vgl. Deslee et al. 2014).

So stellt sich die Frage, wieso die Ergebnisse dieser Arbeit von denen anderer Arbeiten abweichen. Da beim Residualvolumen und der Einsekundenkapazität weniger als die Hälfte der Patienten als Responder anzusehen sind, stellt sich die Frage nach der korrekten Patientenauswahl für diese Behandlung. Es gibt keine klaren Kriterien, welche ein Patient für eine eLVR mittels Nitinol Coils erfüllen muss. In der Zukunft sollte untersucht werden, welche Patientencharakteristika besonders zum Profitieren der Methode beitragen.

Als weitere mögliche Ursache wäre eine falsche Auswahl der Ziellappen in Betracht zu ziehen. Diese wurden durch das ärztliche Personal ohne Software manuell durch

Ansehen der entsprechenden CT-Bilder ausgewählt. Dabei wurden besonders das Ventilations-Perfusions-Verhältnis sowie die Emphysemverteilung berücksichtigt. Um zu klären ob eine falsche Ziellappenauswahl Ursache dieser Ergebnisse war, wurden die CT-Bilder von zwei verschiedenen Firmen mit entsprechenden Softwares ausgewertet. Diese Softwares waren zum Behandlungszeitpunkt für den behandelnden Arzt noch nicht verfügbar. Von allen eingelesenen CT-Bildern konnten nur 31.04% bzw. 35.71% ohne Einschränkungen analysiert werden. Grund für die Ablehnung war meist eine zu groß Schichtdicke im CT. Dies ist jedoch klinischer Alltag, da ein Großteil der computertomographischen Bilder in Praxen niedergelassener Radiologen aufgenommen wird. Eine Schichtdicke von 1mm, wie sie von den Softwares gefordert wird, ist dort nicht üblich.

In 81.25% bzw. 70% stimmten behandelter und empfohlener Lungenlappen überein. Anschließend wurde analysiert ob die Patienten, bei denen die Software einen anderen Lungenlappen vorgeschlagen hat, als der, der behandelt wurde, womöglich weniger von der Behandlung profitiert haben, als die, die am vorgeschlagenen Lungenlappen behandelt wurden. Dies wäre hinweisgebend, dass eine Vorauswahl des Lungenlappens mittels Software sinnvoll sein könnte.

Trotz anderer Lungenlappenempfehlung des Analyseprogramms von PneumRX gab es bei diesen Patienten mehr Responder in den Kategorien des Residualvolumens und der 6-Minuten Gehstrecke, als bei den Patienten, bei denen Softwareempfehlung und Ziellappen übereinstimmte. Dies würde dementsprechend eher für eine bessere Lungenlappenauswahl durch den behandelnden Arzt sprechen.

Bei der Analyse der Softwarevorschläge von Pulmonx zeigt sich hingegen ein umgekehrtes Verhalten der Responder-Rate. Dort gab es bei den entsprechend der Softwareempfehlung anders behandelten Patienten nur bei der Verbesserung des Residualvolumens mehr Responder. Dementsprechend profitierten bei der 6-Minuten Gehstrecke sowie bei der Einsekungenkapazität eher Patienten, welche am gleichen Lungenlappen behandelt wurden, wie es die Software empfohlen hat.

In der Zusammenschau beider Softwareergebnisse ist nun zu sagen, dass kein klarer negativer Zusammenhang zwischen der Lungenlappenauswahl, die nicht mit der Softwareempfehlung einher ging und dem Ansprechen der Patienten erkenntlich ist. Eine falsche Auswahl der Ziellappen ist also als Ursache der Ergebnisse weitgehend auszuschließen. Allerdings ist auch darauf hinzuweisen, dass aufgrund der geringen Anzahl an auswertbaren CT, die Analyse der Responder-Rate von

diesen Patienten mit einem geringen Stichprobenumfang einherging (je nach Kategorie zwischen 2 und 13 Patienten). Da nur in 18.75% beziehungsweise 30% der Fälle die Lungenlappenempfehlung von dem behandelten Lungenlappen abwich, war diese Stichprobe besonders klein. Dort waren Daten von lediglich zwei bis drei Patienten zu analysieren. Dies muss bei der Beurteilung der Ergebnisse miteinbezogen werden.

Zusammenfassend wurde gezeigt, dass das Auge eines erfahrenen Arztes ähnliche Ergebnisse, jedoch schneller und im Alltag praktikabler, wie die Analysesoftware erzielt. Die Softwares können zudem einen Großteil der eingesendeten CT nicht analysieren, daher ist der Einsatz eines solchen Programms kritisch zu betrachten.

Hierbei ist zu erwähnen, dass die Software von Pulmonx auf die Lungenlappenauswahl für Ventile ausgelegt ist. Somit sind deren Ergebnisse nur bedingt beurteilbar.

Als Komplikationen bei den untersuchten Eingriffen sind ein komplizierter Pneumothorax sowie eine Blutung mit Intensivaufenthalt besonders hervorzuheben. Hämoptysen traten innerhalb der ersten Woche in circa 40% aller Fälle auf. Verstorben ist im Zuge des Eingriffes kein Patient.

Die Exazerbationshäufigkeit konnte leider aufgrund fehlender Dokumentation nicht eindeutig bestimmt werden.

Bei dieser Arbeit ist natürlich der relativ geringe Stichprobenumfang von 41 Fällen bei 29 Patienten zu betrachten. Es müssten noch weitere Studien an anderen Standorten durchgeführt werden, um einen klaren Schluss auf die Gesamtheit ziehen zu können. Jedoch zeigt diese Arbeit deutlich dass, zumindest am Universitätsklinikum des Saarlandes, die vorigen Studienergebnisse nicht reproduziert werden konnten (vgl. Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017). Da die Ziellungenlappenauswahl im Großteil als korrekt anzusehen ist, liegt die Ursache der Ergebnisse entweder an der Methode selbst oder an der Patientenselektion. Dafür gilt es die Baselinecharakteristika der oben aufgeführten Studien mit denen unserer Patienten zu vergleichen.

In dieser Studie lag das durchschnittliche Alter bei 64.41 Jahren. In den drei oben erwähnten Studien lag dieses bei 60.9, 64 und 65.9 Jahren. Das Alter der behandelten Patienten variiert also nur sehr wenig zwischen den Studien (Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017).

Die Geschlechterverteilung hingegen zeigt deutlichere Unterschiede. So waren bei dieser Studie 65.5 % der Patienten männlich. Bei Gulsen *et al.* betrug der männliche Anteil 95% (Gulsen et al. 2017). Dagegen waren bei den Studien von Deslee *et al.* sowie Kontogianni *et al.* die Männer mit 45% bzw. 46.5% in der Minderheit (Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017). Eine Erklärung für die Unterschiede in den Ergebnissen bringt dies jedoch nicht, da die größten Unterschiede in der Geschlechterauswahl, wie beschrieben, zwischen den zu vergleichenden Studien bestehen.

Bei Betrachtung der Baseline Lungenfunktionsdaten wird, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten, der Mittelwert der Homburger Patienten vor dem ersten Eingriff, mit dem Mittelwert der Ergebnisse aus den drei anderen Studien verglichen. So erreichen die Homburger Patienten eine Einsekundenkapazität welche 27.71% vom Sollwert entspricht. Der Durchschnitt bei den Studien von Deslee *et al.*, Kontogianni *et al.* und Gulsen *et al.* lag mit 27.82% vom Sollwert sehr nah an den Lungenfunktionsergebnissen unserer Patienten (Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017).

Auch beim Vergleich des Residualvolumens bezogen auf den Sollwert kann mit lediglich 2,4 Prozentpunkten Unterschied keine Erklärung für die verschiedenen Ergebnisse geliefert werden. Bei Deslee *et al.*, Kontogianni *et al.* und Gulsen *et al.* lag ein durchschnittlicher Baselinewert von 252,4% vom Sollwert vor. Die Homburger Stichprobe hatte vor der Behandlung im Durchschnitt ein Residualvolumen von 254.80% vom Soll (Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017). Somit kann man festhalten, dass beim Vergleich der Baselinecharakteristika der Studien von Deslee *et al.*, Kontogianni *et al.* und Gulsen *et al.* mit den hier präsentierten Daten keine auffälligen Ausreißer zu erkennen sind (Deslee et al. 2014, Kontogianni et al., 2017, Gulsen et al. 2017).

Die Patientenselektion ist damit wahrscheinlich nicht Grund dafür, dass im klinischen Alltag die oben erwähnten Studienergebnisse, zumindest in Homburg, nicht reproduziert werden konnten.

Ein weiterer Faktor, welcher das Outcome der Patienten ebenfalls beeinflusst haben könnte, wäre eine falsche Applikation der Nitinol-Coils durch den behandelnden Arzt. Retrospektiv ist diese Frage schwierig zu klären. Jedoch wurde das Universitätsklinikum Homburg, zusammen mit dem RKK in Stuttgart, von der Firma PneumRX als Referenzstandort für die Schulung der Ärzte für die Zulassungsstudie

in den USA ausgewählt. Die korrekte Applikation der Coils sollte daher als wahrscheinlich angenommen werden.

Die Verwendung von psychologischen Fragebögen bezüglich der Lebensqualität, wie beispielsweise dem St. George's Respiratory Questionnaire, erfolgte in Homburg leider nicht. So ist eine Änderung der Lebensqualität durch den Eingriff in dieser Arbeit leider lediglich bedingt zu untersuchen gewesen.

Diese Arbeit könnte somit in Zukunft als Anstoß dienen, zusätzlich zu der Therapie des Lungenemphysems, regelmäßig die Änderung der Lebensqualität der Patienten mit Hilfe von Fragebögen zu überwachen.

Bei Veranschaulichung möglicher Komplikationen wie Pneumothorax oder mögliche Blutungen ist fraglich, ob der Nutzen dem Risiko der Behandlung überlegen ist.

Als Folge dieser Arbeit sollte eine endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Nitinol Coils in Zukunft noch kritischer überdacht werden. So sollte über eine Fortführung der konservativen Behandlung nachgedacht werden, sowie eine mögliche Lungenvolumenreduktion mittels anderer Technik in Betracht gezogen werden. Als Alternative wäre hier beispielsweise eine endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels endobronchialen Ventilen, eine chirurgische Lungenvolumenreduktion oder als letzter Weg die Lungentransplantation zu nennen. Hier müssen ebenfalls weitere direkte Vergleichsstudien durchgeführt werden, ob diese Methoden der hier untersuchten Therapiemöglichkeit überlegen sind.

6. Literaturverzeichnis

1. Agustí AG, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X (2003) Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 21:347–360.
2. Albert RK, Au DH, Blackford AL, Casaburi R, Cooper JA Jr, Criner GJ, Diaz P, Fuhlbrigge AL, Gay SE, Kanner RE, MacIntyre N, Martinez FJ, Panos RJ, Piantadosi S, Sciruba F, Shade D, Stibolt T, Stoller JK, Wise R, Yusen RD, Tonascia J, Sternberg AL, Bailey W (2016) A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation. *N Engl J Med.* 375:1617-1627
3. Alfageme I., Vazquez R., Reyes N., Munoz J., Fernandez A., Hernandez M., Merino M., Perez J., Lima J. (2006) Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *61:189-195.*
4. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories (2002) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 166:111-117
5. Cooper JD, Trulock EP, Triantafillou AN, Patterson GA, Pohl MS, Deloney PA, Sundaresan RS, Roper CL (1995) Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 109:106-116.
6. Criée CP, Baur X, Berdel D, Bösch D, Gappa M, Haidl P, Husemann K, Jörres RA, Kabitz HJ, Kardos P, Köhler D, Magnussen H, Merget R, Mitfessel H, Nowak D, Ochmann U, Schürmann W, Smith HJ, Sorichter S, Voshaar T, Worth H (2015) [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine.] *Pneumologie* 2015 69:147-164
7. Criner G. J., Cordova F., Sternberg A. L., Martinez F. J. (2011) The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med.* 184:881-893
8. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS (2015) Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trail): study design and rationale. *Thorax* 70:288-290
9. de Marco R, Accordini S, Marcon A, Cerveri I, Antó JM, Gislason T, Heinrich J, Janson C, Jarvis D, Kuenzli N, Leynaert B, Sunyer J, Svanes C, Wjst M, Burney P (2011) Risk factors for chronic obstructive pulmonary disease in a European cohort of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 183:891-897.
10. Deslee G, Klooster K, Hetzel M, Stanzel F, Kessler R, Marquette CH, Witt C, Blaas S, Gesierich W, Herth FJ, Hetzel J, van Rikxoort EM, Slebos DJ (2014) Lung volume reduction coil treatment for patients with severe emphysema: a European multicentre trial. *Thorax* 69:980-986

11. Deslée G, Mal H, Dutau H, Bourdin A, Vergnon JM, Pison C, Kessler R, Jounieaux V, Thiberville L, Leroy S, Marceau A, Laroumagne S, Mallet JP, Dukic S, Barbe C, Bulsei J, Jolly D, Durand-Zaleski I, Marquette CH (2016) Lung Volume Reduction Coil Treatment vs Usual Care in Patients With Severe Emphysema: The REVOLENS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315:175-184
12. Donohue JF (2005) Minimal clinically important differences in COPD lung function. *COPD* 2:111-124.
13. Fein AM., MD, FCCP. (1998) Lung Volume Reduction Surgery Answering the Crucial Questions. *Chest* 113:277-282.
14. Foreman MG, Zhang L, Murphy J, Hansel NN, Make B, Hokanson JE, Washko G, Regan EA, Crapo JD, Silverman EK, DeMeo DL (2011) Early-onset chronic obstructive pulmonary disease is associated with female sex, maternal factors, and African American race in the COPD Gene Study. *Am J Respir Crit Care Med* 184:414-420.
15. Gershon AS, Warner L, Cascagnette P, Victor JC, To T (2011) Lifetime risk of developing chronic obstructive pulmonary disease: a longitudinal population study. *Lancet* 378:991-996.
16. GOLD (2017) Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. www.Goldcopd.org (Stand: Februar 2018)
17. Gulsen A, Sever F, Girgin P, Tamci NB, Yilmaz H (2017) Evaluation of bronchoscopic lung volume reduction coil treatment results in patients with severe emphysema. *Clin Respir J* 11:585-592.
18. Han MK, Muellerova H, Curran-Everett D, Dransfield MT, Washko GR, Regan EA, Bowler RP, Beaty TH, Hokanson JE, Lynch DA, Jones PW, Anzueto A, Martinez FJ, Crapo JD, Silverman EK, Make BJ (2013) GOLD 2011 disease severity classification in COPD Gene: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory medicine* 1:43-50.
19. Hartman JE, Ten Hacken NH, Klooster K, Boezen HM, de Greef MH, Slebos DJ (2012) The minimal important difference for residual volume in patients with severe emphysema. *Eur Respir J* 40:1137-1141.
20. Klooster K, ten Hacken NH, Hartman JE, Kerstjens HA, van Rikxoort EM, Slebos DJ (2015) Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J* 373:2325-2335.
21. Köhnlein T., Windisch W., Köhler D., Drabik A., Geiseler J., Hartl S., Karg O., Laier-Groeneveld G., Nava S., Schönhofer B., Schucher B., Wegscheider K., Criée C.P., Welte T. (2014) Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial *Lancet Respir Med.* 2: 698-705

22. Kontogianni K , Gerovasili V, Gompelmann D, Schuhmann M, Hoffmann H, Heussel CP, Herth FJF, Eberhardt R (2017) Coil therapy for patients with severe emphysema and bilateral incomplete fissures – effectiveness and complications after 1-year follow-up: a single-center experience. *International Journal of COPD* 12:383–394.
23. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G (2005) Association of birth weight with adult lung function: findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax* 60:851- 858.
24. MacNee W (2005) Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2:258-266.
25. National Emphysema Treatment Trial Research Group (2003) A Randomized Trial Comparing Lung-Volume–Reduction Surgery with Medical Therapy for Severe Emphysema. *N Engl J Med* 348:2059-2073
26. Needham M, Stockley RA (2004) alpha(1)-Antitrypsin deficiency 3: clinical manifestations and natural history. *Thorax* 59:441-445.
27. Puhan MA, Chandra D, Mosenifar Z, Ries A, Make B, Hansel NN, Wise RA, Scirba F (2011) The minimal important difference of exercise tests in severe COPD. *Eur Respir J* 37:784–790.
28. Scirba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G (2010) A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 363:1233-1244.
29. Stoller JK, Aboussouan LS (2005) Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet* 365:2225-2236.
30. Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B (2010) Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 138:179-187.
31. Van Dijk W, Tan W, Li P, Guo B, Li S, Benedetti A, Bourbeau J (2015) Clinical relevance of fixed ratio vs lower limit of normal of FEV1/FVC in COPD: patient-reported outcomes from the CanCOLD cohort. *Ann Fam Med.* 13:41-48.
32. Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A, Parola D, Anile M, Coloni GF (2005) Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 79:411-416.
33. Vogelmeier C., Buhl R., Burghuber O., Criée C.-P., Ewig S., Godnic-Cvar J., Hartl S., Herth F., Kardos P., Kenn K., Nowak D., Rabe K. F., Studnicka M., Watz H., Welte T., Windisch W., Worth H. (2018) S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD).
34. WHO (World health organization) (2018) Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) <http://www.who.int/respiratory/copd/en/> (Stand: August 2018)

7. Publikationen

Kongressbeiträge:

Niklas Huß, Franziska C. Trudzinski, Daniela Leppert, Frank Langer, Monika Flaig, Robert Bals, Heinrike Wilkens, Peter Minko und Philipp M. Lepper: Kombinierte bilaterale endoskopische Lungenvolumenreduktion mittels Implantation von endobronchialen Ventilen und Nitinol-Coils
Poster, SPIG Februar 2018

7.1 Danksagung

Zuerst gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. Dr. Bals, dass es mir ermöglicht wurde, diese Arbeit an seiner Klinik (Innere Medizin V) zu verfassen. Außerdem danke ich besonders Herrn Prof. Dr. Philipp Lepper sowie Frau Dr. Franziska Trudzinski für die herausragende Betreuung und Unterstützung im Zuge dieser Dissertation.

Im Folgenden danke ich Frau Ulrike Rost von der Firma PneumRx GmbH für die gute Zusammenarbeit bei der CT-Analyse.

Abschließend danke ich meinen Eltern, meiner Partnerin sowie meiner Familie und meinen Freunden für ihre ununterbrochene Unterstützung während meines Studiums.

8. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.