

Medizinische Fakultät
der
Universität Duisburg-Essen

Lungenklinik Hemer
Pneumologische Abteilung

Endoskopische Volumenreduktion mit Bronchus-Verschlußblockern
– ein neues Verfahren zur Behandlung des fortgeschrittenen Lungenemphysems

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
durch die Medizinische Fakultät
der Universität Duisburg-Essen

Vorgelegt von
Michael Weise
aus Göttingen
2008

Dekan: Herr Univ.-Prof. Dr. med. M. Forsting

1. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. L. Freitag

2. Gutachter: Herr Priv.-Doz. Dr. med. M. Kamler

Tag der mündlichen Prüfung: 30. März 2009

Teile dieser Dissertation wurden für eine Präsentation als Poster auf dem 46. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie 2005 in Berlin verwendet. Die Publikation ist im Literaturverzeichnis zitiert. Im Folgenden wird der Abstract wiedergegeben:

Weise, M., Linder, A., Freitag, L. (2005):

Bronchoskopische Volumenreduktion durch atemsynchrone Aspiration und Einlage von Bronchus-Verschluß-Stents – Prädiktoren für funktionellen Benefit.

Pneumologie 59, (S) 94

Einleitung: Zur Verbesserung von Leistungsfähigkeit und Lebensqualität wird beim fortgeschrittenen Lungenemphysem die operative Resektion überblähter Lungenareale angewendet; mögliche Alternative ist die endoskopische Volumenreduktion (ELVR). Dieses Verfahren wird derzeit in Studien geprüft. Nachdem wir bei 30 Patienten Bronchusblockaden durchgeführt haben, meinen wir Prädiktoren für einen funktionellen Benefit bei der ELVR zu erkennen. Nach Abschluss der Vorstudie läuft jetzt eine Phase-1-Studie zur Analyse der Langzeiteffekte der ELVR.

Durchführung: Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem unter maximal konservativer Therapie kommen stationär zur ELVR. Es wird über flexible Bronchoskopie in Sedierung mit einem abdichtenden Hüllkatheter aus den Zielsegmenten Luft aspiriert. Zur Identifizierung der Segmente und zur Abschätzung der kollateralen Ventilation wird die endobronchiale Massenspektrometrie mit verschiedenen Testgasen eingesetzt. Über eine atmungsgetriggerte Aspirationseinheit saugen wir Luft aus den Zielzonen und verschließen diese dann mit kunststoffummantelten Stents. Kontrolliert werden Lungenfunktion, Ergometrie, CT, Perfusionsszintigraphie und QoL-Fragebögen. Nach sechs Wochen wird entschieden, ob eine operative Therapie durchgeführt, die Verschlußstents belassen werden, oder nur die konservative Behandlung fortgesetzt wird.

Ergebnisse: Exemplarisch charakterisieren wir drei unterschiedliche Verläufe.

Bei fast allen Patienten verbessern sich zeitnah FeV1, VK und TLC. Bei geringer Kollateralventilation entsteht durch eine Atelektase ein positiver Langzeiteffekt. Patienten mit ausgeprägter peripherer Atemwegsobstruktion profitieren trotz geringer Verbesserungen in der Lungenfunktion weniger von der Maßnahme. Eine Beeinträchtigung der Perfusionsverhältnisse kann einen positiven Effekt auf die Atemmechanik aufheben.

Wir glauben, dass eine Analyse mittels Gasmessungen bei der Bronchoskopie hilft, eine ELVR zielgerichteter und sicherer durchzuführen.

Inhalt	Seite
1.) Einleitung:	5
- 1.1. Pathogenese des Lungenemphysems	5
- 1.2. Pathophysiologie	6
- 1.3 Therapeutische Ansätze	7
- 1.4 .Volumenreduktion	8
- 1.4.1 Theoretischer Ansatz	8
- 1.4.2 Bisherige Verfahren	9
2.) Material und Methoden	10
-2.1 Entwicklung der Bronchusblocker	10
-2.2.Studienablauf	12
-2.3 Patientenauswahl	13
-2.4 Durchführung Endoskopie	17
3.) Ergebnisse	26
4.) Diskussion	41
5.) Zusammenfassung	53
6.) Literaturverzeichnis	54
7.) Anhang	62
8.) Danksagung	66
9.) Lebenslauf	67

1.) Einleitung

1.1) Pathogenese des Lungenemphysems

Lungenemphysem ist der irreversible Untergang von Alveolen und Lungengewebe mit Verlust der Elastizität des Interstitiums und der Atemwege, meist durch inhalative Noxen (Zigarettenrauchen, exzessive Rauch- und Feinstaubbelastung), seltener durch andere Ursachen (angeborener Mangel an protektiven Anti-Proteasen) verursacht. Die Alveolen transformieren dabei zu größeren, in ihrer Funktion für den Gaswechsel eingeschränkte Lufträume oder Blasen. Die Mechanismen des Umbaus der Alveolen und des Interstitiums sind nicht in allen Aspekten geklärt. Es kommt zu einer Störung der Balance von protektiven und schädigenden Faktoren. Dabei spielen entzündliche Prozesse, oxidative Vorgänge und direkte toxische Schädigungen der Alveolarzellen, der Bronchialmukosa, sowie beschleunigte Alterungsprozesse des Lungengerüsts, v. a. der Lungenfibroblasten, eine Rolle (Hogg et al. 1968, 1969, 2004, Müller et al. 2006).

Die aus der chronischen Entzündung der Bronchial- und Bronchiolenwände resultierende Bronchialobstruktion ist ein Produkt aus entzündlicher Wandverbreiterung, Sekretvermehrung und Proliferation glatter Muskelfasern (Hogg et al. 1968, 2004). Sie führt bei der chronisch obstruktiven Bronchitis zu einer zunehmenden dynamischen und statischen Überblähung der Alveolen, die wahrscheinlich nur in der Frühphase der Erkrankung noch reversibel ist.

Daher liegt dem Lungenemphysem in den allermeisten Fällen eine chronisch obstruktive Atemwegserkrankung (COPD = chronic obstructive pulmonary disease) zugrunde; es ist jedoch mit dieser nicht identisch. Nicht in jedem Falle verläuft eine COPD mit einer Emphysembildung, ein Zusammenhang bei dem eine Reihe noch ungeklärter, individueller, teils genetischer, teils noxenabhängiger Faktoren eine Rolle spielen (Bosken et al. 1992, Müller et al. 2006, DeMeo et al. 2007).

Es kann bisher keine Voraussage getroffen werden über die Entstehung und die Verteilung des Emphysems durch COPD, angefangen bei großen solitären Blasen (Bullae) über das zentroazinäre, inhomogene Lungenemphysem bis zu diffuser, panlobulärer Verteilung über die gesamte Lunge.

1.2) Pathophysiologie des Lungenemphysems

Der Verlust von Alveolargewebe geht mit einer Reduktion der am Gaswechsel beteiligten Oberfläche einher, so daß die zur Verfügung stehende Diffusionsfläche vermindert ist. Gleichzeitig nehmen größere funktionslose Lufträume zwar am intrathorakalen Gasvolumen (ITGV) Anteil, können aber lediglich als Totraumvolumen bezeichnet werden, indem sie dauerhaft das Residualvolumen (RV) erhöhen. Meist kommt es im fortgeschrittenen Stadium zur Verdrängung, bzw. Kompression von benachbartem, u.U. noch intaktem Lungewebe, so dass der Zustand der sog. Überblähung, in der Lungenfunktion am Residualvolumen gut erkennbar, zunimmt und zugleich die Vitalkapazität (VK) zu deren Lasten abnimmt (sog. Pseudo-Restriktion). In der Nachbarschaft von zuführenden Bronchien werden diese bei der Expiration über die in den Lufträumen des Emphysems gefangene Luft („trapped air“) bei der Expiration komprimiert, sofern ihre Stabilität bereits durch die COPD beeinträchtigt ist. Dies ist in der Lungenfunktion in der Expiration bei der Fluß-Volumenkurve als sog. „check-valve“ Phänomen bezeichnet, d.h. ein relativ abrupter Abbruch initial hoher expiratorischer Flüsse bereits bei mittleren Bronchien (bronchiale Instabilität, bzw. Bronchialkollaps, Stenoseatmung). Hieraus resultiert zum einen eine Reduktion der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV_1) und der expiratorischen Vitalkapazität (VK_{ex}), zum anderen auch der inspiratorischen Kapazität (VK_{in}), wenn das RV und ITGV eine bestimmte Größe erreicht haben und das Verteilungsmuster des Emphysems dies bedingt. Casanova et al. (2005) haben in diesem Zusammenhang den Begriff der „inspiratory fraction“ ($= VK_{in}/TLC$), die reziproke relative Überblähung als prognostischen Faktor für die COPD/das Lungenemphysem in die Diskussion gebracht. Ist eine vorübergehende Verengung der Bronchien durch entzündliche Prozesse anfänglich bei Sistieren der Noxe noch reversibel, so wird dies bei chronischem Umbau der Bronchien und des Lungengewebes (Bronchien, Bronchiolen, Interstitium, Alveolen) über den Elastizitätsverlust zunehmend weniger der Fall sein, und aus der zunächst rein funktionellen Überblähung resultiert eine zusätzliche, fixierte Überblähung.

Die gestörte broncho-ziliare Clearance durch nachhaltige Alteration der Bronchialmukosa bedingt eine sowohl morphologisch als auch funktionell begründete vermehrte Infektneigung, welche für den Patienten bei bereits eingeschränkten

atemmechanischen und pulmonalen Reserven vermehrte Krisensituationen (Exazerbationen) herbeiführt.

Atemmechanisch bedeutsam ist der Verlust an Inspirationskraft über die vermehrte Vordehnung der Atemmuskulatur, sowohl intercostal, als auch diaphragmal, welche dann in einem verminderten Wirkungsgrad der Muskulatur resultiert. Die verminderten Rückstellkräfte der alterierten elastischen Fasern des Lungegerüsts bedingen zudem, dass bei Expiration geringere Volumina verschoben werden können, als im gesunden Zustand, was zumeist durch eine chronisch vertiefte Inspiration kompensiert werden soll, die aber rasch an anatomische und funktionelle Grenzen (Brustkorbdehnung, Zwerchfelltieftstellung) stößt (Teschler et al. 1996, Rothe 2006, Fessler 2008).

Zunehmend in den Blick kommen auch die systemischen Phänomene der Erkrankung (Quint et al. 2008), welche in einer allgemeinen Dekonditionierung der Skelettmuskulatur durch reduzierte körperliche Aktivität und in vermehrter Atemarbeit zu Lasten der peripheren Muskulatur bestehen. Hier sieht man verstärkte Bemühungen der Rehabilitationsmedizin, welche Erkenntnisse aus der Leistungsphysiologie wirkungsvoll in die Therapie der COPD einbaut (Wewel et al. 2005).

1.3). Therapeutische Ansätze

Die Behandlung des Lungenemphysems zielte bisher in erster Linie auf die zugrundeliegende Erkrankung, die chronisch-obstruktive Bronchitis (COPD), und weniger auf das Emphysem selbst. An erster Stelle steht die Elimination der Noxe, zumeist des inhalativen Rauchens. Dieser Ansatz ist unverändert der einzige evidente mit bewiesenem Nutzen für die Langzeitprognose inbezug auf Morbidität und Mortalität der COPD, somit möglicherweise auch des Lungenemphysems (Pauwels et al. 2001). Hier bestehen aber erhebliche, noch zu klärende Inhomogenitäten in der Übereinstimmung des Verlaufes der beiden Krankheitsentitäten, die Gegenstand von grundlegenden zytogenetischen, histo- und zytomorphologischen sowie klinischen Untersuchungen sind.

Die Therapie der COPD hat mehrere Prinzipien, deren Evidenzgrad in den sog. GOLD-Guidelines (= Global Initiative for Obstruktive Lung Disease, Pauwels et al. 2001) umrissen sind: Raucherentwöhnung, Bronchialerweiterung mit inhalativen β -Mimetika und Anticholinergika, antiinflammatorische Therapie mit inhalativen Glucocorticoiden, Infektprophylaxe mit Atemtherapie, Physiotherapie und Antibiotika sowie Impfungen.

Bei pulmonalem Versagen ist die Langzeit-Sauerstofftherapie indiziert (Pauwels et al. 2001).

Die medikamentöse Therapie soll vor allem der bronchialen Obstruktion entgegenwirken, sowohl über Relaxation der bronchialen Muskulatur als auch über Reduktion der entzündlichen Schleimhautschwellung und Verbesserung der bronchialen Sekretclearance.

Es herrscht im Allgemeinen die Vorstellung, daß eine Verbesserung des Atemwegswiderstandes und der FEV₁ auch zu einer Reduktion des Residualvolumens führt und damit ein Rückgang der Überblähung funktionell erzielt werden kann. Dies ist im Allgemeinen auch belegbar, solange die Therapie durchgeführt wird und resultiert in einer Verbesserung des Dyspnoeempfindens, der Exazerbationsrate und -dauer und der physischen Belastbarkeit. Ob für die Langzeitprognose bezüglich der Mortalität und zum Teil auch der Morbidität ein Benefit erzielt wird, muss trotz breiter Anwendung inhalativer Therapien offen bleiben.

Für große und z.T. groteske Bullae, v.a. mit Kompressionsphänomen gilt als therapeutische Option die chirurgische Resektion der Bulla.

Cooper (Cooper et al. 1996) hat in den neunziger Jahren auch die Resektion des inhomogenen Emphysems als Therapie der funktionellen und morphologischen Überblähung eingeführt. Diese Therapie, in Deutschland im wesentlichen durch Stamatis (Stamatis et al. 1996) etabliert, ist seither umfänglich in kontrollierten und randomisierten Studien untersucht worden (Teschler et al. 1996, 1999, 2003, Stamatis et al. 1996, Gelb et al. 1999, NETT-Studie 2003, Naunheim et al. 2007, Criner et al. 2007, 2008). Demzufolge profitieren Patienten mit überwiegend im Oberlappen lokalisiertem Emphysem und niedriger Leistungskapazität (Männer <40 Watt, Frauen < 25 Watt) am ehesten von einem volumenreduzierenden operativen Eingriff.

1.4) Volumenreduktion

1.4.1) Theoretischer Ansatz

Die Behandlung des Lungenemphysems mit Reduktion des Volumens, d.h. der Ausschaltung oder Entfernung der am stärksten emphysematös destruierten Lungenareale hat zum Ziel, über eine Reduktion der Überblähung und Dekompression noch intakter Lungenareale die Atemmechanik zu verbessern, den Gasaustausch zu

optimieren und das Dyspnoeempfinden zu reduzieren. Daher ist lungenfunktionell und leistungsphysiologisch eine Verbesserung der Funktionsdaten zu erwarten (Hopkinson et al. 2005, Fessler 2008), da die fixierte als auch die funktionelle Überblähung sich in besonderer Weise in Belastungssituationen limitierend auswirken. Dies kann für den fortgeschritten Erkrankten bereits eine sehr geringe Belastung, wie schnelles Sprechen oder wenige Schritte Gehen sein.

Post-interventionell soll die Atemmuskulatur aufgrund der reduzierten Vorspannung einen verbesserten Wirkungsgrad erzielen, sichtbar durch die Reduktion der Zwerchfellabflachung.

1.4.2.) Bisherige Verfahren

Zu den untersuchten Verfahren gehört die operative Lungenvolumenreduktion. Es kommen unterschiedliche Operationstechniken und –zugänge zum Einsatz. Alle bergen das Risiko einer gewissen peri- und postoperativen Morbidität und Mortalität in Abhängigkeit von der Auswahl der Patienten und (weniger) vom gewählten Verfahren.

In der sog. NETT - Studie (NETT 2003) wurden Daten ermittelt, die jene Patienten charakterisieren, welche am ehesten von einem chirurgischen, volumenreduzierenden Eingriff profitieren. Nachfolgende Untersuchungen haben den Benefit des Verfahrens für definierte Patienten-Subgruppen bestätigt (Wood et al. 2004, Hogg et al. 2007, Patel et al. 2007, Naunheim et al. 2007, Criner et al. 2007, 2008).

Seit Ende der 90er Jahre gibt es diverse Ansätze, auch mit nicht-operativen Methoden eine Reduktion von emphysematös veränderten Lungenarealen zu erzielen. Ingenito stellte zunächst im Tierversuch ein Verfahren vor, bei dem durch Fibrinverklebung über das Bronchoskop emphysembefallene Segmente zur Schrumpfung gebracht werden sollen (Ingenito et al. 2001, 2003, Reilly et al. 2007). Ein anderer Ansatz ist das Einbringen von transbronchialen „Entlüftungs“- Stents in zuvor angelegte Kanäle zur Entlastung überblähter Areale mit Drainage der Lufträume zu den Bronchien hin (Lausberg et al. 2003, Rendina et al. 2003). Schlußendlich stehen derzeit zwei endoskopische Verfahren in Erprobung, die durch Einbringen von ventilartigen Vorrichtungen in Segmentbronchien die nachgeschalteten Lungenareale „entlüften“ sollen und so eine Atelektase der nachgeschalteten Segmente oder eine Umverteilung der Ventilation bewirken sollen (Toma et al. 2003, Snell et al. 2003, Hopkinson et al. 2005, Venuta et al. 2006, DeOliveira et al. 2006). Alle diese Verfahren sind in der

Phase der klinischen Erforschung, wenngleich in unterschiedlichen Stadien. Aus einigen Studien liegen vorläufige Resultate vor, deren Bewertung noch einige Schwierigkeiten beinhaltet (Yim et al. 2004, Venuta et al. 2006, DeOliveira et al. 2006). Einige Studien können die Induktion von Atelektasen belegen, somit also eine effektive Volumenreduktion auch auf nichtoperativem Wege herbeiführen. Auch wenn keine Atelektase auftritt, so scheint doch ein Benefit erkennbar, welcher durch die Umverteilung der Flüsse in den Atemwegen erklärt wird. Es gibt Hinweise auf Verbesserung von Lungenfunktionsdaten, statischer sowie dynamischer Überblähung, Belastbarkeit, und „Quality of Life“. Ein limitierender Faktor scheint die Existenz von Kollateralventilation zu benachbarten Segmenten oder gar Lobi zu sein, welche eine Atelektasenbildung verhindern (hierzu allgemein: Hilpert 1970, Macklem 1978, Terry et al. 1978, Delaunois 1989, Morell et al. 1994, im Zusammenhang mit endoskopischen Verfahren: Fessler et al. 2005, Higuchi et al. 2006, Cetti et al. 2006). Hier gibt es neue Ansätze zur in-vivo Diagnostik (Tsai et al. 2007) im Tiermodell.

2.) Material und Methoden

2.1) Entwicklung der Bronchusblocker

Die hier durchgeführte Studie prüft ein neues Verfahren der endoskopischen Volumenreduktion zur Behandlung des Lungenemphysems auf seine Machbarkeit.

Endoskopische Lungenvolumenreduktion wird durch einen Verschluss von Segmentbronchien und nachfolgender Atemflussumverteilung oder Atelektasen - induktion erzielt.

Zunächst wurden einzelnen Patienten Ballon - Bronchusblocker, wie sie zur Stillung von bronchialen Blutungen verfügbar sind (Fa. Rüschi, Kern, Germany), für max. 72h platziert und damit Funktionsuntersuchungen durchgeführt. Aufgrund positiver Resultate (Freitag, Weise, Linder 2004) entwickelten wir zusammen mit der Firma Pulmonx ® Inc. in Palo Alto, Californien, USA silikonummantelte Nitinol - Bronchusblocker und die für den Eingriff erforderlichen technischen Hilfsmittel. Die Blocker und das Material wurden von PD Dr. med. Lutz Freitag tierexperimentell an Schaflungen erprobt.

Nach Modifizierung des Designs der Blocker wurde ein Studienprotokoll für eine Langzeit-Machbarkeitsstudie am Patienten erstellt (Abb. 1.).

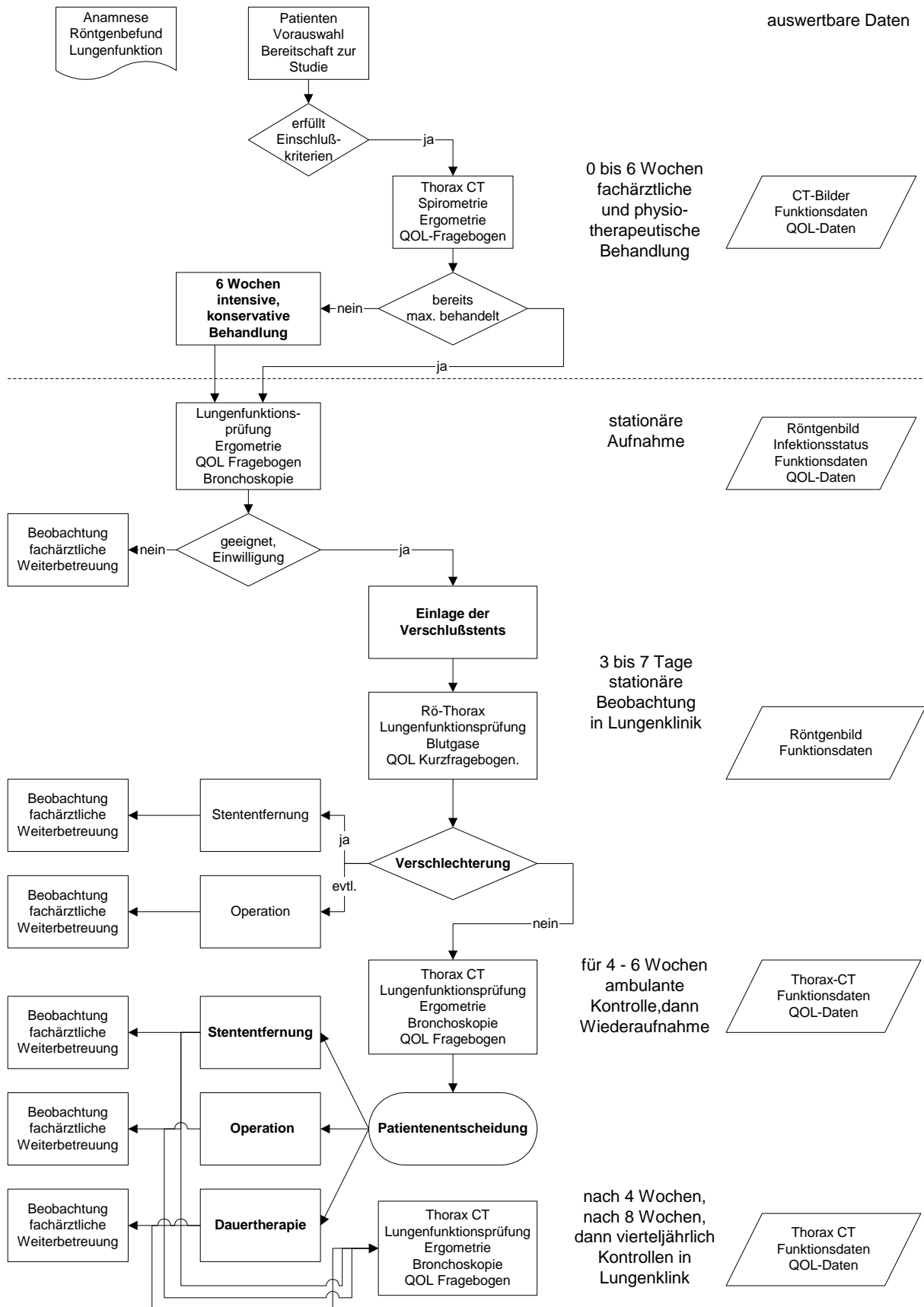


Abb 1.) Flußdiagramm zum Studienablauf

2.2.) Studienablauf

Aus Patienten, die Autor und Studienleiter zwischen dem August 2004 und dem August 2005 in der Pneumologischen Abteilung der Lungenklinik Hemer wegen einer COPD mit Lungenemphysem behandelten, werden jene, die sich nach den der NETT-Studie (NETT-Studie 2003) entlehnten Kriterien für eine chirurgische Lungenvolumenreduktion eignen, für die Studie ausgewählt (Tab 1. und 2.). Das chirurgische Verfahren steht ihnen nach Mitbeurteilung durch einen Thoraxchirurgen zur Verfügung. Sie absolvieren eine Physiotherapie oder eine Rehabilitation zur Optimierung der Atemfunktionen und des muskulären Conditioning in einer pneumologisch orientierten Klinik sowie eine kontrollierte, medikamentöse Therapie nach den GOLD-Kriterien ("GOLD" = Global Initiative For Obstruktive Lung Disease, Pauwels et al. 2001). Anschließend werden sie auf Infektfreiheit und den endobronchialen Lokalbefund hin untersucht.

Mit einem endoskopischen interventionellen Verfahren werden ihnen in lokaler Anästhesie und mit flexibler Technik nach vorangehender bildgebender und nuklearmedizinischer Bestimmung der Zielsegmente unilateral zwei bis vier Bronchus-Verschluß-Blocker eingesetzt. Zu Beginn und im Verlauf am Tage 30, 90 und 180 werden die Patienten mit Lungenfunktion, Labordaten, Röntgen-Thorax, Belastungsuntersuchungen und Quality-of-Life (QoL) Fragebögen hin untersucht. Nach 14 Tagen wird eine Kontroll-Computertomographie der Lunge durchgeführt. Nach sechs Wochen können sie eine Entscheidung treffen, ob sie die endobronchialen Blocker behalten, sich operieren oder die Blocker entfernen lassen wollen und die etablierte konservative Therapie fortsetzen. Werden die Verschlußblocker belassen, kontrollieren wir die Patienten über sechs Monate nach Implantation. Alle Teilnehmer geben einen „informed consent“ zu dem Verfahren. Die Studie ist von der Ethikkommission der Westfälischen Wilhelms - Universität Münster und der Ärztekammer Westfalen-Lippe am 29.7.2004 genehmigt. Die Genehmigung des Ärztlichen Direktors der Lungenklinik Hemer zur Verwendung patientenbezogener Daten für wissenschaftliche Zwecke liegt vor. Die Studie wurde über das Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte sowie DIMDI – Datenbank gemeldet, und es liegt eine Genehmigung durch die Bezirksregierung Arnsberg, NRW, Deutschland vor, ein Medizinprodukt ohne CE - Zulassung zu Forschungszwecken am Menschen

einzusetzen, sowie eine Genehmigung des Bundesamtes für Strahlenschutz zur Anwendung von Röntgenstrahlen zum Zwecke der Forschung am Menschen. Zusätzlich wurde die Studie vorab mit dem Lehrstuhlinhaber für Pneumologie an der Universität Duisburg-Essen diskutiert.

2.3.) Patientenauswahl und Basis-Daten

Teilnehmen an der Studie konnten Patienten, die:

- in oberlappenbetontes Lungenemphysem haben.
- seit vier Monaten nicht mehr rauchen.
- eine FEV₁ zwischen 45 und 20% d. S. und
- eine TLC > 100% und eine DLCO zwischen 20 und 80% d. S. haben.
- ein paO₂ > 45 mm Hg und ein paCO₂ < 60 mm Hg haben.
- innerhalb drei Monaten vor Studienbeginn eine pneumologische Rehabilitation gemacht haben.
- und danach im 6-min. Gehtest mehr als 140 m laufen und länger als drei Minuten im Leerlauf auf dem Ergometer treten können.

Nicht teilnehmen konnten Patienten, die:

- grosse Bullae haben oder andere pleurale oder pulmonale Erkrankungen haben oder innerhalb eines Jahres volumenreduziert wurden.
- Bronchiektasen und rezidivierende oder aktuelle eitrige Bronchitiden haben.
- täglich mehr als 25 mg Prednisolonäquivalent einnehmen.
- einen Myokardinfarkt innerhalb sechs Monaten, unbehandelte arterielle Hypertonie oder eine pulmonale Hypertonie mit pap.- syst. > 45 mmHg haben.
- mehr als 6 l/min. O₂ brauchen, um eine SaO₂ von >95% zu erreichen.
- an Synkopen oder schwerer Arrhythmie leiden.
- an einem malignen Tumor erkrankt sind oder unerklärt Gewicht verlieren.

Diese Kriterien sind im angelehnt an die Resultate, welche nach der NETT Studie eine Patienten-Subpopulation charakterisieren, die von einem chirurgischen volumenreduzierenden Eingriff unabhängig von der chirurgischen Technik gegenüber

einer konservativen medikamentösen und rehabilitativen Therapie profitiert haben (NETT-Studie 2003). Es schien geboten, andere Subgruppen, die hingegen eine höhere Mortalität aufwiesen, für experimentelle, neue Verfahren aus allgemeinen ethischen Erwägungen nicht zu berücksichtigen, auch wenn es plausibel erscheint, daß eine endoskopische Technik geringere Risiken bergen könnte.

Die Auswahl der Patienten richtet sich nach der Analyse der Emphysemverteilung als inhomogen und oberlappenbetont im 2,5 mm –Schicht Computertomogramm der Lunge (Somatom Emotion 6, Siemens, Germany) nach Beurteilung durch Studienleiter und Autor sowie einem nicht an der Studie beteiligten Radiologen. Zusätzlich erfolgt die Festlegung einer Zielzone durch die ⁹⁹Tc-Perfusionsszintigraphie, wobei Minderperfusion und Emphysemareale aufeinander bezogen sein sollen.

Es werden zu Beginn und im Verlauf nach 30, 60 und 90 sowie 180 Tagen folgende Parameter gemessen: paO_2 und $paCO_2$ in mm Hg, forcierte Vitalkapazität (FVC), forciertes Einsekundenvolumen (FEV_1), Residualvolumen (RV), totale Lungkapazität (TLC), alle im Bodyplethysmographen (Master- Screen, Fa. Jaeger/Viasys, Höchberg, Germany).

Die “Quality-of-Life” wird mit dem St. George`s Hospital Respiratory Questionnaire (SGRQ) ermittelt (Jones et al. 1991). Die symptomlimitierte Fahrradergometrie erfolgt in halbsitzender Position mit einem 10W-Stufenprotokoll nach dreiminütigem Leertreten (Ergoline 900, Fa. Ergoline, Binz, Germany). Die Blutgasanalyse für paO_2 und $paCO_2$ erfolgt kapillär am hyperämisierten Ohrläppchen. Die Diffusionskapazität messen wir mittels CO und He-Einatemzugmethode in sitzender Position.(TLCO – SB). Der 6- min. Gehstest wird nach den Empfehlungen der ATS-Guidelines durchgeführt (ATS-Statement, 2002, MacIntyre et al. 2005). Die statistische Analyse vergleicht die mittleren Änderungen der Messdaten gegenüber den Ausgangswerten in Subgruppen mit und ohne Atelektase. Bei einer kleinen Grundgesamtheit mit der Annahme normalverteilter Merkmale erfolgt dies mit dem Student`s *t*-Test ohne Abgleich von Mehrfachvergleichen, da hier lediglich eine Machbarkeitsstudie angelegt ist.

Tabelle 1.) Lungenfunktionsdaten der Patienten zu Studienbeginn (nach Rehabilitation/Physiotherapie, = Baseline)

Pat ID	Initialen	FVC (L)	FVC (%pred)	FEV ₁ (L)	FEV ₁ (%pred)	TLC (L)	TLC (%pred)	RV (L)	RV (%pred)	DLCO (mmol/min/kPa)	DLCO (%pred)
1	KOH	2,0	50%	0,8	25%	7,7	113%	5,4	222%	3,3	37%
2	DOH	1,7	36%	0,9	25%	8,8	135%	6,3	253%	3,8	36%
3	DED	1,1	34%	0,6	25%	7,0	140%	5,4	278%	*	*
4	KRD	1,9	67%	0,8	32%	6,2	132%	4,0	258%	1,8	23%
5	MAF	2,7	86%	0,8	37%	6,9	115%	4,2	159%	*	*
6	MOK	4,1	92%	1,1	31%	10,2	158%	7,5	320%	5,5	57%
7	GRW	2,7	71%	0,8	26%	8,6	126%	5,9	248%	4,8	52%
8	CRR	4,2	76%	1,2	29%	8,9	108%	4,7	190%	3,6	31%
9	KRD	1,7	67%	0,6	32%	6,3	134%	4,6	258%	2,8	35%
10	LEG	4,0	96%	1,9	56%	7,4	112%	3,5	152%	8,4	86%
11	OLB	2,3	78%	0,7	31%	5,3	120%	3,1	188%	1,5	20%
12	GRW	2,7	64%	0,9	28%	8,7	128%	6,0	252%	5,5	59%
13	PEH	2,3	55%	0,9	28%	7,4	104%	5,0	193%	3,3	36%
14	GUE	2,0	73%	0,5	25%	7,1	140%	5,1	246%	2,0	28%
15	NIK	3,9	78%	1,2	33%	8,0	113%	4,2	194%	3,9	38%
16	CIV	2,8	52%	1,0	42%	6,6	130%	3,8	203%	4,3	55%
17	WEH	2,8	69%	1,0	33%	9,3	150%	6,6	287%	5,6	64%
18	BEH	3,3	80%	0,9	30%	7,6	115%	4,4	180%	3,6	41%
19	LAH	4,1	86%	1,3	35%	8,8	118%	4,7	190%	6,3	61%
20	HAK	3,1	72%	1,0	29%	7,7	113%	4,6	200%	3,4	36%
ALL	Mittel	2,8	69,1%	0,9	31,6%	7,7	125,2%	5,0	223,6%	4,1	44,2%
	SA	0,92	16,84%	0,31	7,24%	1,20	14,57%	1,11	45,26%	1,73	16,86%

*Messung der TLCO wegen zu geringem V'E bei single-breath Verfahren nicht möglich

Tabelle 2.) Resultate QoL, Belastungstests und biometrische Daten zum Studieneintritt

Pat ID	Initialen	SGRQ	6MWD (m)	ERGO (W)	BMI (kg/m ²)	Age (yrs)
1	KOH	67,7	270	50	22,7	65
2	DOH	62,9	600	60	16,4	49
3	DED	68,8	270	25	19,7	60
4	KRD	36,7	368	40	23,2	49
5	MAF	58,2	420	30	16,4	79
6	MOK	55,8	439	60	22,9	58
7	GRW	61,5	510	50	25,1	61
8	CRR	82,6	240	60	25	55
9	KRD	36,6	270	40	23,2	49
10	LEG	34,4	450	110	25,5	57
11	OLB	70,1	330	50	25	54
12	GRW	51,6	430	60	24,4	62
13	PEH	55,7	450	40	19,3	69
14	GUE	78,6	255	40	19	69
15	NIK	87,0	390	50	26,8	51
16	CIV	75,0	285	50	34,2	57
17	WEH	28,4	600	80	28	61
18	BEH	47,7	560	60	28	64
19	LAH	30,5	510	135	28,7	59
20	HAK	44,3	460	60	20	57
ALL	Mittel	56,7	405,4	57,5	23,7	59,3
	SA	17,72	116,35	25,78	4,42	7,59

2.4) Durchführung – Einbringen der Bronchus-Verschlußblocker

Die Patienten werden in üblicher Weise für eine flexible Bronchoskopie vorbereitet (Anxiolyse, Anticholinergika, Inhalationsanästhesie und Rachenanästhesie), abschließend bewusstseins-erhaltende intravenöse Sedierung durch einen Anästhesisten in Stand-by Präsenz mit Propofol ®. Der Eingriff erfolgt in Rückenlage mit überstrecktem Kopf auf einer Endoskopieliège (Fa. Stierlen-Maquet, Germany). Mit einem flexiblen Video-Chip-Bronchoskop (Fa. Olympus Medical) wird das Bronchialsystem durch den Untersucher eingehend inspiziert. Die Zielsegmente werden dargestellt und der Patient wird zu einer forcierten In- und Expiration angehalten, um die Pathomorphologie der Ostien und ihre Veränderung in Abhängigkeit von der Atemexkursion makroskopisch zu beurteilen.



Abb. 1) Nitinol-Bronchusverschlußstopfen

Ein silikonummantelter Nitinol – Geflechtstopfen – im folgenden auch „Blocker“ genannt - mit maximal 11mm Durchmesser (Abb. 1) wird über ein Ladehilfe (Abb. 2) in das Ende eines Applikationskatheters (alle: Fa. Pulmonx Inc., Palo Alto, CA, USA) eingebracht.

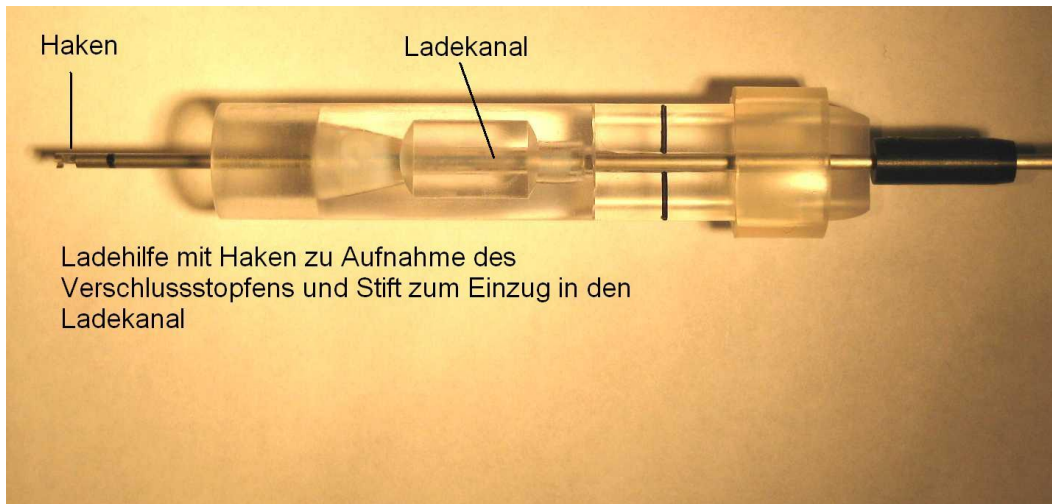


Abb. 2) Ladehilfe

Die Ladehilfe besteht aus einem Kunststoffrohr mit einem Einzugtrichter am einen Ende und einem kleinen Kanal zum Einführen des Katheters am anderen Ende. Zunächst wird der Verschlussstopfen am Ende eines Ladestiftes eingehakt (Abb. 3.) und dann in den Trichter hineingezogen, der am Schluß minimal dem Innendurchmesser des Ladekatheters entspricht. Der Stopfen liegt nun komprimiert im Ladekanal.

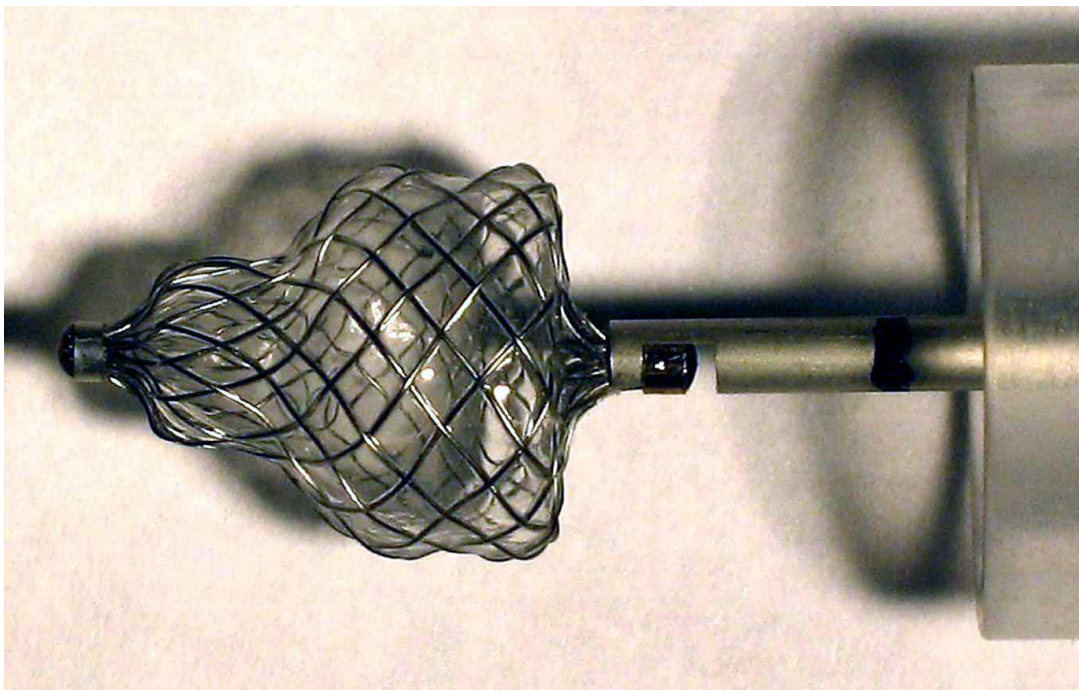


Abb. 3) Blocker eingehakt in Ladestift

Der Ladekatheter wird nun vom anderen Ende her in die vorgegebene Ladeschiene eingeführt und kommt mit seiner Öffnung direkt vor dem proximalen Ende des Stopfens zu liegen

Der Stopfen/Blocker kann nun in komprimierter Form in das distale Ende des Ladekatheters eingeführt werden, indem mithilfe des Ladestifts durch den Ladekanal der Stopfen in das Katheterlumen vorgeschoben wird (Abb. 4).



Abb. 4) Einbringen des Blockers in das distale Katheterende

Dieser besteht aus einer flexiblen Hülle und einem Mandrin. Der Applikationskatheter hat am distalen Ende zwei Ringmarkierungen, die vor der Freisetzung des Blockers endoluminal zur Lageorientierung (Eindringtiefe) dienen. Die distale Markierung zeigt das proximale Ende des komprimierten Blockers im Katheter an.

Die proximale Markierung sollte in Höhe des Segmentostiums liegen, um eine optimale Position des Stopfens zu gewährleisten (vgl. auch Abb. 5 + 6).

Am proximalen externen Ende des Ladekatheters befindet sich ein arretierbarer Auslösemechanismus.

Der Katheter wird über den Arbeitskanal des Bronchoskopes vorgeschoben und sein distales Ende unter Sicht in das ausgewählte Zielsegment eingeführt.



Abb. 5) Blocker beim Freisetzen aus dem Katheterende

Sobald die Markierungen wie o.a. eingestellt sind, wird der Katheter mittels einer Sperre am Bronchoskop fixiert, die Arretierung gelöst, und der Blocker aus dem Katheterende hinausgeschoben. Er entfaltet sich dann und verschließt das eingestellte Segmentostium (Abb.6 + 7). Das Verfahren wird für weitere Segmentostien wiederholt. Vor Abschluss der Prozedur wird nochmals endoskopisch die Lage der Blocker kontrolliert. Im Einzelfall kann mit einer gewöhnlichen Biopsiezange das proximale Ende des Blockers gefasst werden und dieser mitsamt dem Bronchoskop atraumatisch extrahiert werden.

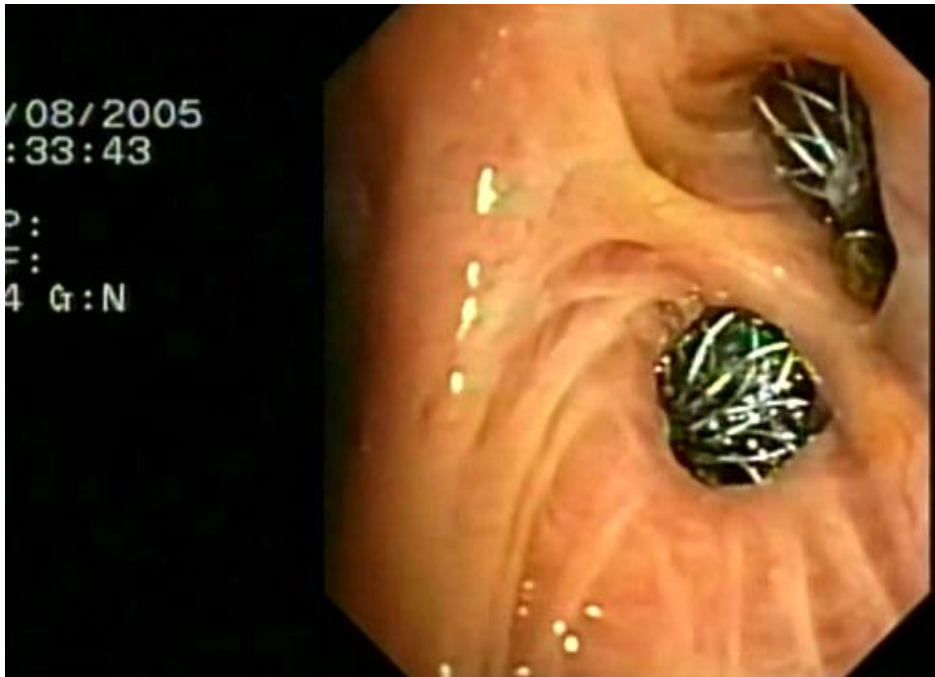


Abb. 6) Positionierung des Katheters im Ostium eines Segmentbronchus (Videobild)

Die Sedierung wird gestoppt und der Patient wird für mindestens vier Stunden überwacht (Atmung mittels SaO_2 , RR und HF, Bewußtseinslage). Nach frühestens zwei Stunden ist die Rachenanästhesie soweit abgeklungen, daß Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme wieder möglich sind.

Spätens am dritten Tag nach Einbringen der Stopfen wird eine video- bronchoskopische Kontrolle der Position der Verschußstopfen vorgenommen. Dabei wird auch die Dichtigkeit geprüft, indem beobachtet wird, ob bei Spontan- und forcierter Atmung Luftblasen neben dem Stopfen entweichen, die auf unvollständiges Abdichten des Segmentbronchus hindeuten.

Abb. 7) Endoskopisches Bild bei Lagekontrolle des Verschlussblocker: Rechter Oberlappen B₁ und B₂ (Videobild)



Im Verlauf erfolgt auch die radiologische Kontrolle der Lage der Verschlussblocker
Diese sind durch ihr Nitinol-Geflecht röntgendicht und in ihrer Lage gut zu beurteilen.

Abb.8) Beispiel: Partielle Atelektase rechter Oberlappen durch drei Segmentverschlüsse mittels endoskopisch eingebrachter Verschlußblocker, Tag 3 nach Implantation (Pat 7/9, vergrößerte Ansicht)



Der Ausschnitt zeigt die drei Blocker deutlich. Sie sind hier noch nicht vollständig entfaltet (Form). Man sieht die apikal davon entstandene, noch unvollständige Oberlappenatelektase (Tag 3 nach Implantation).

In der Computertomographie des Thorax stellen die Blocker sich ebenfalls dar. Diese bildgebende Diagnostik ist die Methode zur Kontrolle der Atelektase und der Lage der Stopfen im Verlauf neben der Bronchoskopie und der konventionellen Thoraxröntgenübersichtsaufnahme. Dabei wird jeweils bei den Kontrollen für die Datenanalyse lediglich zwischen Atelektase und Nicht-Atelektase unterschieden. Eine Differenzierung der Atelektase je nach ihrer Ausprägung erfolgte nicht. Weitere

Parameter waren: Infiltrationen, Pneumothoraces, Deformierungen des Bronchialbaumes und Entfaltung sowie Migration der Blocker.

Die bronchoskopische Kontrolle dient der Überprüfung der lokalen Verhältnisse, der evtl. Beschädigungen der Blocker und der Dichtigkeit des Segmentverschlusses und allfälliger lokaler Mukosareaktionen.

Die Beschreibung des Situs beinhaltet: Sekretansammlungen in neu entstandenen Nischen oder Hohlräumen (inkl. Blocker), Narbengewebe, Blutungen.

Abb.9) Beispiel: Bronchusverschlußblocker im linken ventralen Oberlappensegment (Pfeil) mit partieller Atelektase in der CT (Pfeil). Zwei weitere Blocker in diesem Bereich sind in dieser Schnittebene nicht dargestellt (N=3)

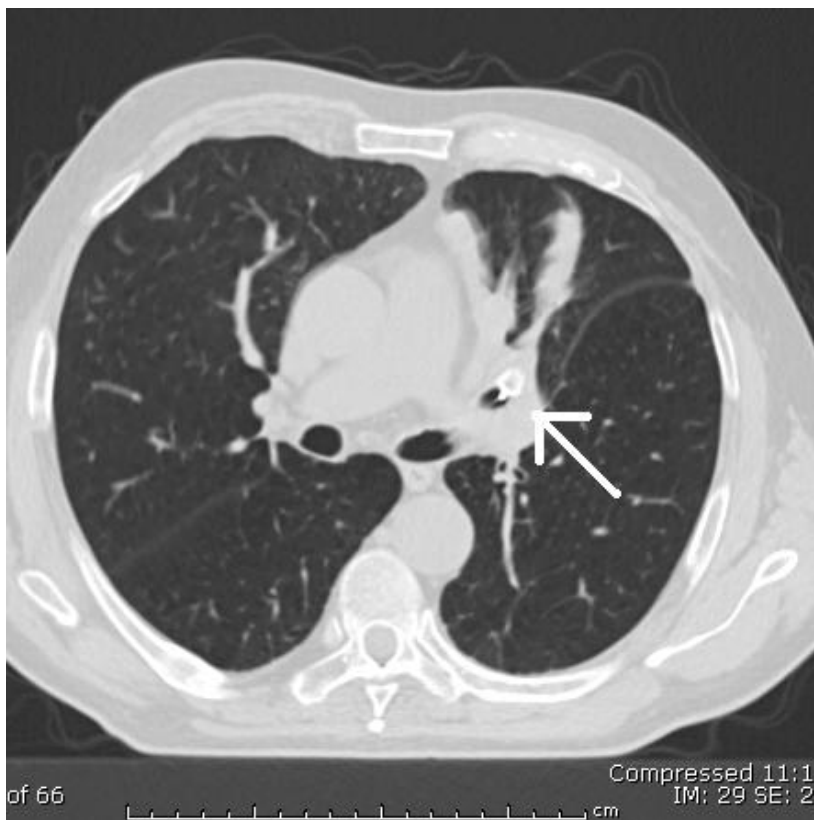


Abb.10) Beispiel: Geringe lokale Mukosablutung B₃ rechts und B_{1/2} rechts (Videobild)



Abb.11) Beispiel: Blande Mukosa B₂ rechts



Auf den Videobildern ist zu erkennen, daß die Blocker endgültig eine unterschiedliche Position einnehmen können, vor allem inbezug auf ihre Ausrichtung auf die Achse des Bronchiallumens. Die endgültige Lage ist aber nach drei Tagen erreicht; eine spätere Änderung der Position wurde nicht beobachtet. Die starke Variabilität in den ersten drei Tagen ist auf die Entfaltungsdynamik des Blockers zurückzuführen, der nach ca. 72 Std. seine endgültige Form annimmt.

3. Ergebnisse

Zwischen Mai 2004 und August 2005 wurden N=18 Patienten (14m, 6w) im mittleren Alter von 59,3 Jahren mit einer mittleren FEV₁ von 31,6 % d. S. und einem mittleren RV von 223,6% d. S. in die Studie aufgenommen. Biometrische Daten und Funktionswerte sowie QoL sind in Tab. 1) und 2) auf S. 14/15 wiedergegeben und zeigen, dass es sich um „GOLD“-Klasse III und IV-Schweregrade der Erkrankten handelt.

Bei N=2 Patienten (identische Initialien) wurde nach sekundärer Ineffizienz maximal eine erneute Implantationsprozedur nach Entfernen der Blocker de novo durchgeführt. Hieraus ergeben sich N=20 Prozeduren und jeweils beobachtete Verläufe. Die Gründe für erneute Implantationen waren im Einzelnen:

- 1.) wiederbelüftete Atelektase (N=1) nach 90-180 d
- 2.) Wiederholung des Eingriffs auf Wunsch des Patienten nach Entfernen und freiem Intervall wegen beatmungspflichtiger Pneumonie (N=1)

Nicht berücksichtigt sind hierbei Korrekturen während der Implantationsprozedur und ein bis drei Tage danach wegen unbefriedigender Lage der Blocker (Drehung, Verlagerung nach distal, mangelhafter Verschluss proximal abgehender Seitenostien).

Nicht in jedem Fall konnte ein kompletter lobärer Verschluss erzielt werden, wenn einzelne Segmente endoskopisch nicht adäquat erreichbar waren.

Von allen Patienten erreichten N=10 Patienten den Zeitpunkt 180 d. Die restlichen N=10 Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Die mittlere Studienteilnahmezeit betrug 94,15d (min. 7d, max. 180d)

Gründe für den vorzeitigen Abbruch waren folgende:

- 1.) auf Wunsch des Patienten, ohne Besserung klinisch und funktionell, ohne Komplikationen und ohne anschließende operative Lungenvolumenreduktion (N = 4).
- 2.) auf Wunsch des Patienten mit anschließender operativer Lungenvolumenreduktion (N = 4).
- 3.) aufgrund von Komplikation mit fehlender klinischer und funktioneller Besserung, ohne anschließende operative Lungenvolumenreduktion (N = 2).

Es wurden insgesamt 59 Blocker implantiert, im Mittel 3 pro Patient.

Tab. 1) Liste der implantierten Blocker

Patient	Lappen	Segmentbronchien	Blocker implantiert (n)
1	RUL, RLL	B2, B6	2
2	RUL	B1, B3	2
3	RUL	B1a/b,2,3	4
4	RUL	B1,2	2
5	RUL	B1,2,3	3
6	RUL	B1,2,3	3
7	LUL	B1/2,3,4/5	3
8	RUL	B1,2,3	3
9	RUL	B1,2,3	3
10	RUL	B1,2,3	3
11	RUL	B1,2,3	3
12	LUL	B1/2-5	4
13	LUL	B1/2-4/5	3
14	RLL	B6a+b	2
15	LUL	B1/2,3,4/5	3
16	RUL	B1,2,3	3
17	LUL	B1/2-5	3
18	RUL	B1-3	3
19	LUL	B1/2-5	4
20	RUL	B1-3	3

RUL = right upper lobe/Rechter Oberlappen

LUL = left upper lobe/Linker Oberlappen

RLL = right lower lobe (superior/B₆)/Apikales Unterlappensegment rechts

Die Implantationsprozedur gestaltete sich komplikationsarm. Implantation im rechten Oberlappen gestaltete sich technisch einfacher als im linken Oberlappen aufgrund der anatomischen Verhältnisse. Nicht immer war es einfach, die Blocker in einer Sitzung zu platzieren, so daß in N=2 Fällen am Folgetag nachimplantiert wurde.

Komplikationen während der Endoskopie traten in drei Fällen auf. Eine Positionierung in das Ostium mit sichtbarem Verschuß gelang zweimal nicht auf Anhieb. Wenn der Stopfen nicht in der gewünschten Position zu liegen kam, so konnte er mit einer einfachen Zange über den Arbeitskanal extrahiert werden.

Bei 8 Patienten (= 40%) entstand unmittelbar nach der Implantation eine Atelektase, sichtbar auf der Röntgen-Thorax-Aufnahme und auf der CT-Thorax-Aufnahme. Diese Atelektase hielt unterschiedlich lange an. Es wurde nicht differenziert, ob eine vollständige Atelektase des blockierten Segmentes, oder nur eine Teilatektase sich einstellte (s. hierzu auch: Diskussion). Wiederbelüftete Segmente, somit der Verlust einer primär aufgetretenen Atelektase trat auch bei Patienten auf, deren Blockade nach dem endoskopischen Befund einen allseits dichten Verschuß der Segmente aufwies (zu weiteren Details s.a. Diskussion). Es wurde die Hypothese angenommen, daß eine Atelektasenbildung einer effektiven Volumenreduktion entspricht. Dies trat bei N = 8 Patienten (5m, 3w) ein.

Tab 2) Teilnehmer mit und ohne Atelektase zum Zeitpunkt x der Studie.

		Anzahl Patienten	Tag 30	Tag 90	Tag180
ALLE	Teilnehmer (N)	20	18	15	10
	Mit Report		18	15	10
	Kein Report		0	0	0
	Abbruch		2	3	5
ATL+	Teilnehmer (N)	8	7	5	5
	Mit Report		7	5	5
	Kein Report		0	0	0
	Abbruch		0	0	0
ATL-	Teilnehmer (N)	12	11	10	5
	Mit Report		11	10	5
	Kein Report		0	0	0
	Abbruch		2	3	5
	Teilnehmer (N)	20	20	20	20
	Abbruch	0	2	5	10
	Abbruchrate (%)	0,0%	10,0%	25,0%	50,0%
	ATL+	8	7	5	5
	ATL-	12	11	10	5
	ATL- (lobäre Implantation)	9	7	6	3
	Alektasenrate	40,0%	38,9%	33,3%	50,0%
	Alektasenrate (lobäre Implantation)	47,1%	50,0%	45,5%	62,5%

Betrachtet man das Ausbleiben einer Atelektase dahingehend, ob lediglich segmental oder lobär implantiert wurde, ergeben sich weniger „Versager“ bei lobärer Prozedur und somit relativ höhere Atelektasenraten.

Tab. 3) Lobär- bzw. Segmentverschluß und Entstehung einer Atelektase innerhalb der Gesamtbeobachtungszeit (EET = endobronchial emphysema treatment)

Pat ID	Initials	Enrolled Y=1,N=blank	Gender 1=M, 0=F	Upper Lobe 1=R, 0=L	Complete Occlusion 1=Y, 0=N	ATL 1=Y, 0=N
1	KOH	1	1	1	0	0
2	DOH	1	1	1	1	0
3	DED	1	0	1	0	0
4	KRD	1	0	1	1	1
5	MAF	1	1	1	1	0
6	MOK	1	1	1	1	0
7	GRW	1	1	0	1	1
8	CRR	1	1	1	1	0
9	KRD	1	0	1	1	1
10	LEG	1	1	1	1	0
11	OLB	1	0	1	1	0
12	GRW	1	1	0	1	1
13	PEH	1	1	0	1	1
14	GUE	1	0	1	0	0
15	NIK	1	1	0	1	1
16	CIV	1	0	1	1	1
17	WEH	1	1	0	1	0
18	BEH	1	1	1	1	1
19	LAH	1	1	0	1	0
20	HAK	1	1	1	1	0
ALL		20	14	14	17	8
		100,0%	70,0%	70,0%	85,0%	100,0%
ATL+		8	5	4	8	8
		40,0%	62,5%	50,0%	47,1%	40,0%
ATL-	Lobar EET	10	8	7	9	9
	Segmental EET	2	1	3	0	3
		12	9	10	9	12
		60,0%	75,0%	83,3%	52,9%	60,0%

Tab.4) Änderungen der Messparameter (Δx) aller Patienten im Verlauf

20 Patients enrolled	DAY 30		DAY 90		DAY 180				
Change from baseline	n	=	n	=	n	=			
	18		15		10				
FVC (L)	-0,062	±	0,184	-0,119	±	0,141	-0,207	±	0,177
FVC (%)	5,3	±	8,4	1,8	±	6,9	-2,7	±	6,8
FEV ₁ (L)	0,048	±	0,050	0,042	±	0,051	0,030	±	0,063
FEV ₁ (%)	8,1	±	5,4	5,7	±	4,8	4,6	±	6,1
TLC (L)	-0,369	±	0,157	-0,725	±	0,175	-0,335	±	0,234
TLC (%)	-4,7	±	2,2	-8,8	±	2,2	-4,5	±	2,8
RV (L)	-0,384	±	0,257	-0,625	±	0,247	-0,112	±	0,341
RV (%)	-6,4	±	5,1	-11,1	±	4,5	-1,2	±	7,2
IVC/TLC	1,7	±	2,8	2,5	±	2,0	-0,5	±	2,9
IVC/TLC (%)	6,1	±	8,3	6,9	±	5,6	3,0	±	8,2
FEV ₁ /VC	1,9	±	2,4	1,7	±	2,4	3,0	±	1,8
FEV ₁ /VC (%)	10,1	±	6,7	8,2	±	6,7	9,4	±	5,7
DLCO (mmol/min/kPa)	0,21	±	0,22	-0,53	±	0,37	-0,65	±	0,16
DLCO (%)	7,6	±	6,1	-6,6	±	7,3	-14,1	±	3,3
SGRQ	-1,6	±	3,5	-2,1	±	3,5	-3,9	±	3,7
SGRQ (%)	-0,1	±	7,5	-2,7	±	7,5	-7,4	±	6,7
6MWD (m)	15,7	±	28,0	-40,6	±	40,1	-68,3	±	44,7
6MWD (%)	6,7	±	8,1	-5,3	±	9,5	-11,7	±	13,5
Bicycle Load (watts)	-3,3	±	4,3	-1,5	±	6,1	-8,1	±	9,4
Bicycle Load (%)	-1,0	±	5,9	4,7	±	6,4	-1,4	±	9,7

Während einige Parameter der Überblähung (FEV₁ in % d. S., RV in % d. S., TLC in % d. S.) sich bessern, so zeigen insbesondere die Werte für den Gasaustausch (DLCO) und die Belastungstests (6-min. Gehstest, Ergometrie) für die Gesamtpopulation eher nachteilige Resultate. Die Verläufe der Totalen Lungenkapazität (TLC) folgen denen des Residualvolumens wegen des physiologischen Bezugs, den beide Messgrößen zueinander haben, da sie sich aus VC und RV zusammensetzt. Eine über die Norm erhöhte TLC ist praktisch nur möglich bei Verlust der elastischen Rückstellkräfte des Lungenparenchyms.

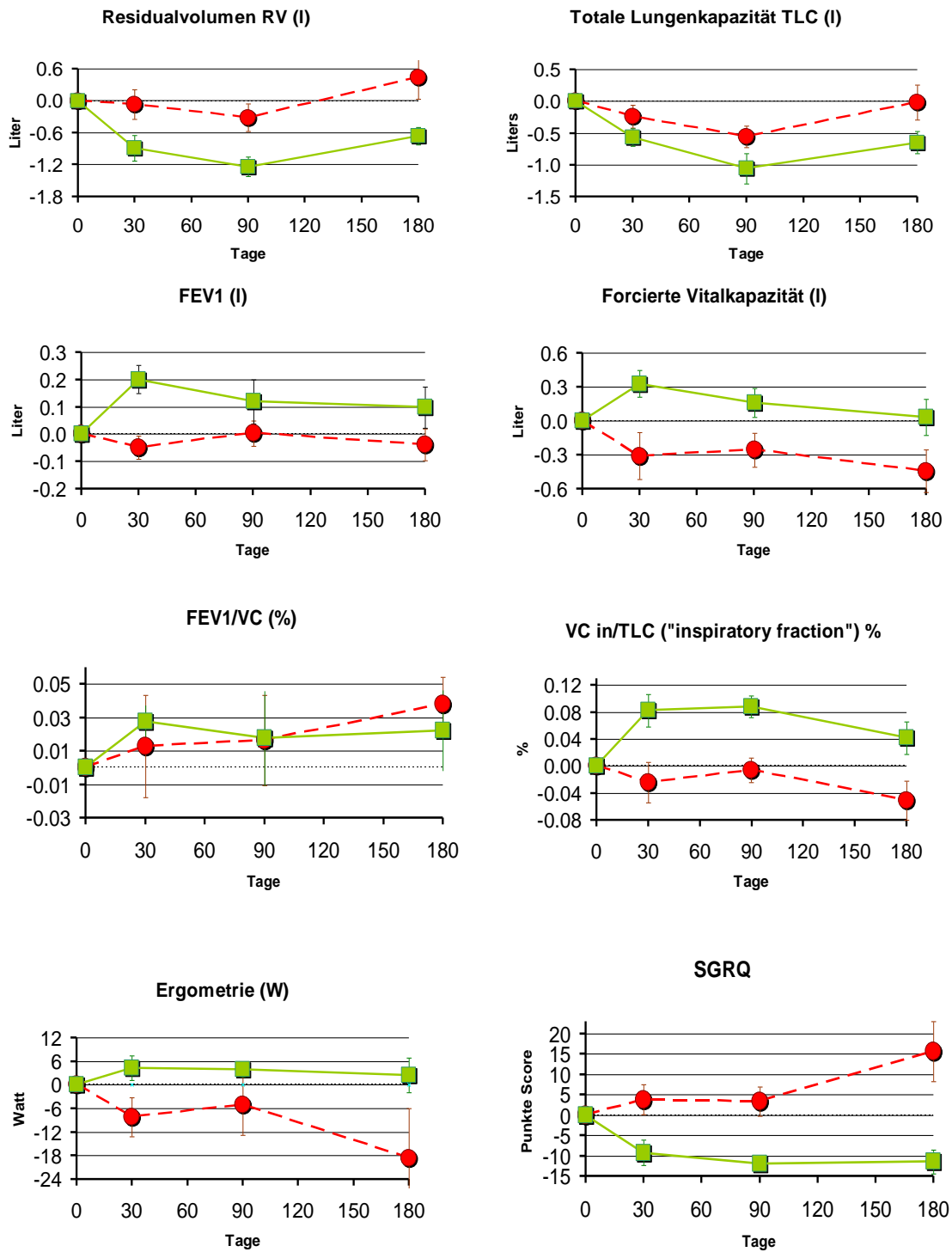


Abb.1) Änderung von RV, TLC, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, IVC/TLC und Ergometerleistung sowie QoL- Fragebögen im Verlauf gegenüber den Ausgangswerten. (■ = mit Atelektase, ● = ohne Atelektase)

Von allen Patienten wurde die Analyse der Veränderungen der Parameter auf das Entstehen einer Atelektase bezogen.

Tab.5a) Änderungen der Funktionsparameter und QoL zum Tag 30 und 90

20 Patients Enrolled	DAY 30 (n=18)						DAY 90 (n=15)							
	ATL+			ATL-			p value	ATL+			ATL-			p value
	n	=	7	n	=	11		n	=	5	n	=	10	
FVC (L)	0,329	±	0,138	-0,311	±	0,267	0,0902	0,160	±	0,160	-0,258	±	0,185	0,1695
FVC (%)	15,6	±	6,8	-1,2	±	13,0	0,3481	8,9	±	8,7	-1,8	±	9,4	0,4836
FEV ₁ (L)	0,200	±	0,062	-0,049	±	0,056	0,0102	0,120	±	0,102	0,003	±	0,057	0,2942
FEV ₁ (%)	25,2	±	9,2	-2,7	±	4,4	0,0073	12,9	±	10,7	2,1	±	4,9	0,3069
TLC (L)	-0,571	±	0,161	-0,241	±	0,233	0,3187	-1,060	±	0,298	-0,558	±	0,206	0,1850
TLC (%)	-7,8	±	2,3	-2,7	±	3,2	0,2589	-14,1	±	3,8	-6,2	±	2,3	0,0823
RV (L)	-0,886	±	0,287	-0,065	±	0,354	0,1220	-1,240	±	0,234	-0,318	±	0,314	0,0767
RV (%)	-18,3	±	5,6	1,1	±	6,8	0,0618	-26,3	±	5,1	-3,5	±	4,7	0,0102
FVC/TLC	0,082	±	0,029	-0,024	±	0,038	0,0659	0,088	±	0,021	-0,006	±	0,023	0,0192
FVC/TLC (%)	26,9	±	10,5	4,9	±	16,4	0,0362	26,9	±	8,4	4,8	±	9,9	0,1755
FEV ₁ /FVC	0,028	±	0,012	0,01	±	0,04	0,7739	0,018	±	0,036	0,017	±	0,033	0,9851
FEV ₁ /FVC (%)	8,2	±	3,7	11,2	±	11,0	0,8320	5,3	±	11,2	9,7	±	8,7	0,7719
DLCO (mmol/min/kPa)	0,18	±	0,50	0,23	±	0,20	0,9277	-0,08	±	0,41	-0,78	±	0,53	0,4031
DLCO (%)	9,5	±	14,3	6,2	±	4,7	0,8091	0,5	±	8,3	-10,5	±	10,4	0,5074
SGRQ	-9,3	±	3,7	3,7	±	4,7	0,0705	-12,0	±	2,0	3,4	±	4,4	0,0355
SGRQ (%)	-16,8	±	6,1	11,5	±	10,8	0,0703	-21,9	±	5,4	8,0	±	9,7	0,0611
6MWD (m)	36,7	±	36,1	2,4	±	40,5	0,5662	-10,0	±	68,6	-55,9	±	51,3	0,6085
6MWD (%)	11,9	±	12,1	3,5	±	11,1	0,6277	3,1	±	20,4	-9,5	±	10,6	0,5515
Bicycle Load (watts)	4,3	±	3,7	-8,2	±	6,3	0,1594	4,0	±	2,4	-5,0	±	9,4	0,5253
Bicycle Load (%)	9,8	±	7,3	-7,8	±	8,1	0,1553	9,0	±	5,6	2,0	±	9,8	0,6443

Tab. 5 b) Änderungen der Funktionsparameter und QoL zum Tag 180

20 Patients Enrolled	DAY 180 (n=10)						p value
	ATL+			ATL-			
	Change from baseline	n	=	5	n	=	
FVC (L)	0,032	±	0,204	-0,446	±	0,267	0,1925
FVC (%)	5,0	±	10,8	-10,3	±	8,0	0,2879
FEV ₁ (L)	0,098	±	0,095	-0,038	±	0,082	0,3086
FEV ₁ (%)	10,7	±	9,9	-1,4	±	6,9	0,3465
TLC (L)	-0,650	±	0,220	-0,020	±	0,384	0,1924
TLC (%)	-8,4	±	2,8	-0,5	±	4,4	0,1722
RV (L)	-0,664	±	0,212	0,440	±	0,571	0,1078
RV (%)	-13,5	±	4,6	11,2	±	11,5	0,0818
FVC/TLC	0,042	±	0,030	-0,051	±	0,041	0,1060
FVC/TLC (%)	14,6	±	11,4	-8,6	±	10,2	0,1687
FEV ₁ /FVC	0,022	±	0,031	0,038	±	0,023	0,6948
FEV ₁ /FVC (%)	7,3	±	9,8	11,4	±	7,0	0,7377
DLCO (mmol/min/kPa)	-0,47	±	0,19	-0,83	±	0,24	0,2710
DLCO (%)	-11,4	±	3,7	-16,8	±	5,7	0,4472
SGRQ	-11,5	±	3,6	15,6	±	10,5	0,0155
SGRQ (%)	-20,7	±	7,7	44,1	±	35,1	0,0205
6MWD (m)	-31,0	±	82,3	-115,0	±	24,4	0,4122
6MWD (%)	-3,8	±	26,1	-21,5	±	4,5	0,5724
Bicycle Load (watts)	2,5	±	5,6	-18,8	±	17,9	0,3507
Bicycle Load (%)	8,3	±	12,9	-11,1	±	15,0	0,4118

p-Werte < als 0,05 (fett unterlegt) vergleichen ATL+ und ATL- und sind signifikant gegenüber der Nullhypothese (= keine Änderung).

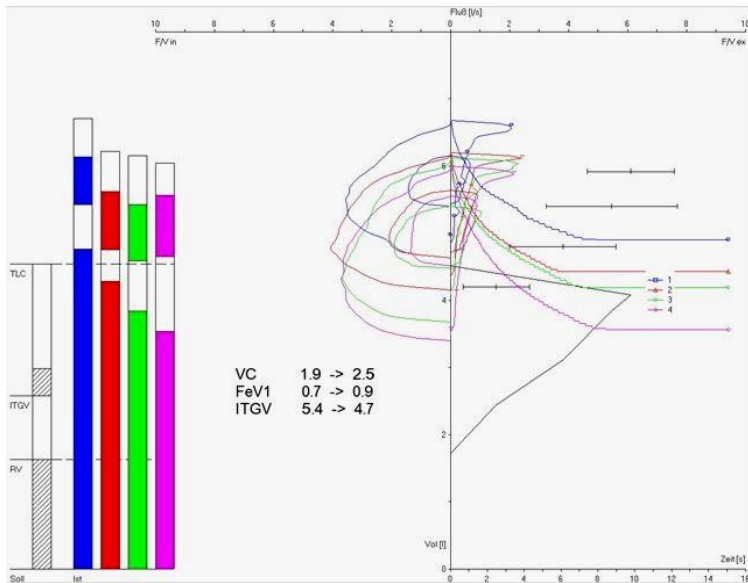


Abb 2) Beispiel Lungenfunktion im Verlauf Patientin 4.): 1d, 2d, 3d, 7d

Von allen Patienten erreichten 10 das Studienende am Tage 180, davon 5 mit und fünf ohne Atelektase. Die Lungenfunktionsparameter RV, TLC, FEV₁, FVC, Tiffeneau, und Inspiratory Fraction sowie die QoL Fragebögen erzielten jeweils bessere Resultate für Patienten mit Atelektasen als ohne. Für keinen der Werte ergaben sich jedoch am Endpunkt der Studie signifikante Änderungen gegenüber den Ausgangswerten, mit Ausnahme der Resultate für den SGRQ für Patienten mit Atelektasenbildung. Zu früheren Zeitpunkten der Studie konnten einige Differenzen zwischen den Gruppen mit relevantem Signifikanzniveau belegt werden, so bei FEV₁ absolut ($p=0,0102$) und relativ ($p=0,0073$) am Tage 30 und für die Inspiratory Fraction ($p=0,036$) am Tage 30. Zum Tage 90 ließ sich eine 1,02% Irrtumswahrscheinlichkeit für eine Differenz der RV (in %) mit Atelektase gegenüber fehlender Atelektase annehmen und eine 1,9% Irrtumswahrscheinlichkeit der Differenz in der „Inspiratory Fraction“ (IVC/TLC). Zu diesem Zeitpunkt war der SGRQ signifikant ($p=0,0355$) besser für Patienten mit Atelektase, als ohne. Beim SGRQ fällt auf, daß eine per definitionem signifikante Differenz von vier Score-Punkten, welche testimmanent als Änderung angenommen wird, zum Testeingang bestand, indem jene Patienten, die eine Atelektase erzielten, schon bei Studieneintritt einen besseren Score aufwiesen (57,93 Pkte. vs. 53,41 Pkte., entsprechend einer Differenz von 4,52 Pkte.).

Die Resultate für den 6-min. Gehstest und die Ergometrie fielen schlechter aus (-31m mit Atelektase vs. -115m ohne Atelektase, sowie +2,5 W mit vs. -18,5 W ohne

Atelektase und zwar tendenziell durchgehend). Die Differenz zwischen den Gruppen ist auch hier nicht mit einem hohen Signifikanzniveau belegbar ($p= 0,4112$ im 6 MWD, $p= 0,3507$ in der Ergometrie).

Einen lungenfunktionellen Benefit sieht man eher zu früheren Zeitpunkten (30d, 90d) der Studie als am Ende. Teilweise verlieren sich anfängliche Zuwächse im Verlaufs wieder, z.B. eine Abfall der TLC mit Atelektase um -14% am Tage 90 vs. $- 6\%$ ohne Atelektase, jedoch lediglich $- 8,4\%$ vs- $-0,5\%$ am Tage 180 .

Für die DLCO (in % d. S.) stellt sich ein $-$ von 14% für alle Patienten am Tage 180 dar, nach Atelektase +/- ergibt sich ein Verlust von $-18,3\%$ ohne Atelektase vs. einem Verlust von $-11,4\%$ mit Atelektase (n. s.).

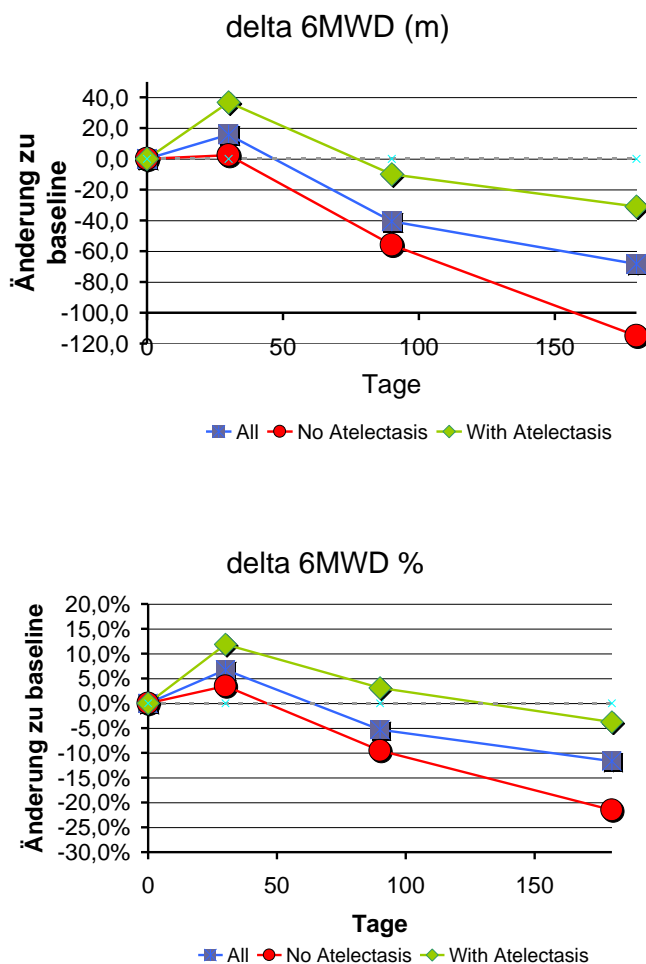


Abb.3) 6 Min.-Gehtest in m und in Δ %. Obschon der Unterschied im Rückgang der Gehstrecke für die Gruppen Atel+ und Atel- markiert ist, so hat diese Differenz kein hohes Signifikanzniveau ($p= 0,41$, resp. $0,57$).

Tab. 6) Änderungen im 6-min. Gehstest im Verlauf in m Gehstrecke (a) und als Änderung in % vom Ausgangswert (b)

a)

Tage	0	30	90	180
6MWD ATL+	0,00	36,71	-10,00	-31,00
6MWD ATL-	0,00	2,36	-55,90	-115,00
6MWD	0,00	15,72	-40,60	-68,33
	0	0	0	0
ATL+ vs. ATL-		0,5662	0,6085	0,4122
ALL: vs. baseline		0,5822	0,2652	0,1853
ATL+: vs. baseline		0,3486	0,8912	0,7256
ATL-: vs. baseline		0,9546	0,2353	0,0243

b)

Tage	0	30	90	180
6MWD ATL+	0,0%	11,9%	3,1%	-3,8%
6MWD ATL-	0,0%	3,5%	-9,5%	-21,5%
6MWD	0,0%	6,7%	-5,3%	-11,7%
	0	0	0	0
ATL+ vs. ATL-		0,6277	0,5515	0,5724
ALL: vs. baseline		0,5822	0,2652	0,1853
ATL+: vs. baseline		0,3486	0,8912	0,7256
ATL-: vs. baseline		0,9546	0,2353	0,0243

Es wurde die Annahme für richtig gehalten, daß eine Volumenreduktion dann sicher eingetreten ist, wenn eine Atelektase entsteht.

Alle Patienten, die am Tag 180 nach Implantation noch in der Studie eingeschlossen waren, haben zu mindestens einem früheren Zeitpunkt der Studie eine Atelektasenbildung aufgewiesen ($\Sigma N= 10$). Diese Atelektase ist nicht nach Umfang ihrer Ausprägung in bezug auf das geblockte Segment/den geblockten Lappen näher charakterisiert (0/1).

Zwischen den Tagen 30 und 90 liegt im Protokoll ein Kontrollintervall, die „6-Wochen-Konferenz“, an der in jedem Falle eine Bilanz über die erzielten Veränderungen der funktionellen und der klinischen Daten gewonnen wird und unter Beteiligung des Thoraxchirurgen alle Optionen für den Patienten diskutiert werden (vgl. Studienablauf-Diagramm).

Nach dieser Konferenz sind aus der Subgruppe der Patienten ohne Atelektase $N= 5$ auf eigenen Wunsch ausgeschieden.

Tab.7) Liste der möglichen Komplikationen (a – priori - Annahmen, Auszug aus dem „Case Report Form“ mit jeweiliger Code-Nr.)

Adverse Event Codes

- 01 Allergic reaction
- 02 Anesthesia reaction
- 03 Aphonia
- 04 Bronchospasm
- 05 Cardiac arrhythmias
- 06 Cardiogenic shock
- 07 Death
- 08 Dyspnea
- 09 Heart failure
- 10 Hemorrhage
- 11 Hyperinflation
- 12 Infection
- 13 Laceration
- 14 Myocardial infarction
- 15 Oxygen desaturation
- 16 Pneumothorax
- 17 Radiation exposure
- 18 Renal failure
- 19 Respiratory failure
- 20 Stroke
- 21 Thromboembolic events
- 22 Tracheal trauma
- 23 Tracheobronchial perforation
- 24 Vascular Damage
- 25 Other (please explain): _____

Device Malfunctions

- 26 Stent breakage
- 27 Stent collapse
- 28 Stent migration
- 29 Other Malfunctions (please explain): _____

Technical Complications

- 30 Stent did not maintain atelectasis
- 31 Stent moved or migrated from intended location
- 32 Unable to load stent on the delivery catheter
- 33 Unable to place stent in the desired location

Other complications (please explain): _____

Tab. 8) Tatsächliche Komplikationen, Details s.u.

Unerwünschte Ereignisse	Beschreibung	Zeit	Konsequenzen	Anzahl
Pneumothorax	Mantelpneumothorax 1.) ohne Intervention (< 2cm)	2-7d	Beobachtung	1
	2.) mit Intervention (>2cm)	5d	Drainage, Intensivtherapie	1
Infektion	1.)Exazerbation einer COPD	5-45d	Antibiose, Hospitalisation	7
	2.)Pneumonie		Intensivtherapie, Nichtinvasive Beatmung, Rehabilitation	2
	3.) Pneumonie mit letalem Ausgang		Hospitalisation, Intensivtherapie	1
	2.)Resp. Insuffizienz, Intubation mit Trachealverletzung		Invasive Beatmung , Tracheotomie, Rehabilitation	1
technische Probleme	Stopfen nicht optimal positioniert	>1d	Extraktion	1
	Stopfen nicht platzierbar	>1d	Wiederholung des Eingriffs am Folgetag	1
	Stopfen nicht ladbar	>1d	Verwendung eines neuen Katheters	1

Im Studienprotokoll wurden bestimmte mögliche Komplikationen bzw. unerwünschte Effekte aufgeführt, die sich aus Plausibilitätserwägungen ergaben oder aber Ergebnis der zuvor durchgeführten Tierversuche mit den Blockern bzw. Resultate einer zuvor durchgeführten Kurzzeitstudie waren (Freitag, Weise, Linder 2004).

Die tatsächlichen Ereignisse sind in der Tab. 8) aufgeführt. In zwei Fällen kam es zu einem Pneumothorax auf der implantierten Seite; bei einem Patient musste deswegen eine Thoraxdrainage angelegt werden. Im Anschluß war wegen einer zusätzlichen Pneumonie eine intensivmedizinische Überwachung erforderlich.

Eine generelle Infektionsprophylaxe wurde nicht durchgeführt, aber Patienten, die Zeichen der akuten Infektion von Bronchialsystem und/oder Lunge aufwiesen, wurden nicht implantiert, sondern zunächst antibiotisch behandelt.

Bei einem Patienten kam es zu einer Pneumonie nach einer Exazerbation seiner COPD. Dieser Patient wurde in einem auswärtigen Spital hospitalisiert und lehnte den Transfer in die Studienklinik ab, so daß ein Kontrollbesuch vor Ort durch den Autor durchgeführt wurde. Zu diesem Zeitpunkt befand sich der Patient bereits auf eigenen Wunsch wieder in der häuslichen Pflege. Er verstarb an den Folgen der Pneumonie in der fortschreitenden respiratorischen Insuffizienz. Eine Infiltration im Bereich der geblockten Segmente konnte in der CT nicht dargestellt werden, vielmehr befanden sich die Infiltrate in den jeweils nicht geblockten Segmenten.

Eine weitere Patientin musste ebenfalls wegen eines Infektes in einem externen Spital hospitalisiert werden. Es kam zu einer intubationspflichtigen Ateminsuffizienz, als deren Komplikation eine Trachealverletzung entstand mit ausgedehntem Mediastinal- und Hautemphysem. Diese Patientin wurde im Verlauf tracheotomiert und in das Studienspital transferiert, wo sie sich erholte. Eine Extraktion der Stopfen erfolgte während der gesamten Zeit der Intensivtherapie nicht.

Exazerbationen einer COPD waren als Infektkomplikationen zu dokumentieren, und heilten in allen Fällen nach antibiotischer Therapie ab. Ob die Rate der Infektionen/Exazerbation im Rahmen der allgemeinen Infektrate bei dieser Krankheitsgruppe liegt, ist nicht ermittelt worden.

In einem Fall erlitt ein Patient nach Wiederbelüftung einer zunächst vollständigen linksseitigen Oberlappenatektase eine Pneumonie in einem nicht-geblockten Segment und musste intensivmedizinisch betreut und nichtinvasiv beatmet werden. Die Stopfen wurden nach Rekonvaleszenz auf seinen Wunsch hin extrahiert, und er absolvierte eine stationäre Therapie in einer pneumologischen Rehabilitationsklinik. Danach wurde erneut eine Implantation im linken Oberlappen durchgeführt mit dem Effekt einer wiederum nachweisbaren vollständigen Oberlappenatektase.

Die meisten Komplikationen (N=7) traten in den ersten sechs Wochen nach Implantation auf. Dies könnte einige Patienten bewogen haben, die Studie auf ihren Wunsch hin vorzeitig zu beenden.

Technische Probleme betrafen die Implantationswerkzeuge, so dass bei der Prozedur für jeden Blocker ein je neuer Applikationskatheter verwendet wurde, nachdem ein zweiter oder dritter Blocker sich nicht laden ließ. Das Problem hing zum einen mit Materialeigenschaften des distalen Katheterendes zusammen, zum anderen mit der unterschiedlichen Elastizität der Blocker selbst, die zum Teil erhöhte Steifigkeit aufwiesen und so nicht in den Ladekanal einzubringen waren .

4.) Diskussion

Durch das endoskopische Einbringen von einfachen Bronchusblockern aus Nitinol mit Silikonummantelung kann bei Patienten mit fortgeschrittenem, oberlappenbetontem Lungenemphysem mittels selektiver Blockade aller Zielsegmente eines Lungenlappens am Studienende eine funktionelle Verbesserung der Parameter FEV_1 (+ 10,7%, Δ 0,098 l), FVC (+5%, Δ 0,03 l), RV (-13,5%, Δ -0,66 l), TLC (- 8,4%, Δ -0,65 l) und IVC/TLC (-14,6%) gezeigt werden, wenn die Blockade zu einer Atelektase der Zielsegmente führt. Diese Veränderungen waren sowohl absolut als auch relativ in % d. S. nicht signifikant gegenüber der Gruppe von Patienten ohne Atelektase, die geringere oder keine Verbesserungen zeigen. Die Quality-of-life-scores mittels SGRQ zeigten signifikante Verbesserungen ($p= 0,0105$) in der Gruppe mit Atelektase gegenüber Patienten ohne Atelektase .

Zu früheren Kontrollzeitpunkten erreichten diese Änderungen ein Signifikanzniveau mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5%, so für die FEV_1 in (l) und in % d. S. zum Zeitpunkt 30d, für den SGRQ zum Zeitpunkt 90d und 180d und für die RV in % d. S. am Tage 90 gegenüber den Ausgangswerten.

Limitierungen ergeben sich durch die schwindende Zahl an Patienten über den Beobachtungszeitraum, sowie die relativ kleine Grundgesamtheit bei Studienbeginn (N=20). Dies schränkt die Möglichkeit, zu Angaben mit hohem Signifikanzniveau zu kommen, ein. Die Zuverlässigkeit der Messparameter bei der Diffusionskapazität (DLCO) ist durch vorbestehende Limitierungen der Patienten begrenzt. Dieser Befund ist konkordant zu Beobachtungen anderer Studien zu experimentellen,

volumenreduzierenden Verfahren, bei den dieser Parameter sich ebenfalls als störanfällig erwies (Wan et al. 2006). Häufig sind sie daher a.a.O. nicht angegeben.

Die Diffusionskapazität steigt in unserer Untersuchung nur in der Gruppe ohne Atelektase an. Die Messung ist bei Emphysem mit höhergradiger Einschränkung von FVC und FEV₁ methodisch bedingt ungenau. Das zur Analyse einsetzbare Volumen von 0,6-0,9 l entspricht meist bereits der FEV₁ dieser Patientengruppe oder liegt gar darüber. Manche Patienten sind nicht in der Lage, bei der single-breath-Methode die Luft ausreichend lange anzuhalten oder atmen zu schnell danach aus, so dass die Resultate nicht verwertbar sind. Da alle Emphysempatienten eine Inhomogenität der Ventilation und Perfusion aufweisen, entstehen Fehler bei der Heliumeinwaschung. Zusätzlich ist die Abschätzung des Totraumvolumens meist nicht möglich (MacIntyre et al. 2004). Daher ist eine Bewertung der gewonnenen Daten der DLCO mit grossen Fehlern behaftet und für dieses Verfahren als Verlaufsparemeter wahrscheinlich wenig geeignet, den Effekt eines emphysemmodifizierenden Eingriffs zu beurteilen.

Das angewandte Verfahren unterscheidet sich von anderen endoskopischen Verfahren durch den intendierten vollständigen Bronchusverschluß und zeigt eine hohe Rate an Atelektasen (N=50%).

Andere endoskopisch gestützte Verfahren, welche in der klinischen Erprobung sind, verwenden keine Blocker, sondern Ventile, die einen Fluß aus den Segmenten heraus gewährleisten sollen, oder biologisch alterierende Substanzen (Reilly et al. 2007).

Toma (Toma et al. 2003) zeigte bei acht Patienten, denen unilateral und segmental endobronchiale Ventile eingebracht wurden einen Anstieg der FEV₁ um 34% und einen Anstieg der DLCO um 29% in einer Kurzzeitstudie über 4 Wochen. Vier Patienten zeigten einen Kollaps des Lungenlappens. RV und TLC, als auch SGRQ zeigten keine signifikanten Verbesserungen.

Hopkinson (Hopkinson et al. 2004) belegt einen mittleren Rückgang des RV von 7,1 l auf 6 l und eine mittlere Zunahme von DLCO 3,3 mmol/min/kPa auf 3,7 mmol/min./kPa bei 19 Patienten, die vier Wochen zuvor eine unilaterale Ventilimplantation in Segmentbronchien erhielten. Zusätzlich konnte er unter Belastung mit dem Fahrradergometer eine Leistungssteigerung von 39% sehen, bezogen auf die Ausdauerzeit, mit der eine bestimmte maximale Leistung (im Mittel 49 Watt) gehalten werden konnte. Er maß einen Rückgang des endexpiratorischen Lungenvolumens bei

Maximalbelastung, und zwar auch dann, wenn Patienten mit einer Atelektase (N=5) ausgeschlossen wurden. Er folgert daraus, dass ein Rückgang der dynamischen Überblähung durch die endoskopische Volumenreduktion auch ohne Atelektase gegeben ist.

Wan (Wan et al. 2006) stellt dar, dass bei demselben Verfahren bei 98 beobachteten Patienten nach 90 Tagen das RV um 4,9 % abfällt, die FEV₁ um 10,7% und FVC um 9% ansteigen. Die Verbesserungen bei der DLCO liessen sich nur als Trend formulieren.

Yim (Yim et al. 2004) hat 20 Patienten nach teilweise bilateraler Ventileinlage über 90d beobachtet und beschreibt einen Anstieg der FEV₁ von 33% auf 42,2% des Solls und der FVC von 63,3% auf 73,9% des Solls. 6 min- Gehtest und QoL besserten sich ebenfalls jeweils signifikant, zumal 20 von 21 eingeschlossenen Patienten in der Studie über die 90 Tage Beobachtungszeit verblieben. 10 Patienten (=43%) entwickelten eine Atelektase, die nach drei Stufen (25, 50 und 75% des Lappens) klassifiziert wurde. Es kam zu verzögerter Atelektasenbildung nach drei Monaten (N=2) und bei N=6 Patienten hielt die initiale Atelektase über 90 Tage an. Interessant ist, daß in dieser Studie auch die Ventilation und Perfusion mittels Szintigraphie kontrolliert wurde, dann aber das Messinstrument wegen uneinheitlicher Resultate verworfen wurde.

DeOliveira (DeOliveira et al. 2006) hat 18 Patienten über 24 Monate beobachtet, die ebenso wie oben, einseitig lobär endobronchiale Ventile erhielten. Am Ende der Beobachtung waren noch fünf Patienten eingeschlossen, von denen drei noch einen (nicht signifikanten) Anstieg von FEV₁ und FVC zeigten. Interessanterweise waren funktionelle Verbesserungen anderer Parameter nicht von Dauer und zeigten ihre maximalen Zugewinne zu deutlich früheren Kontrollzeitpunkten.

Ein weiteres Verfahren mit einem anderen Ventil (Intrabronchial Valve (IBV ®), Wood et al. 2007) führte nicht zu Atelektasen, aber zu Verbesserungen der FEV₁ um $\geq 15\%$ bei 8% der Patienten und zu $\geq 15\%$ Verbesserung des 6-min.Gehtestes bei 24% der Patienten. 39% besserten sich ≥ 8 Punkte im SGRQ (30 Patienten in einem 12 – monatigen Kontrollintervall).

Die Belastbarkeit wurde mit der Gehstrecke im 6-min. Gehtest gemessen, der umfanglich validiert ist als einfaches, aber aussagekräftiges Verfahren zur physischen Leistungsbeurteilung, beispielsweise für die präoperative Risikostratifizierung (ATS Guidelines 2004). In diesem Test zeigt sich bei allen unseren Patienten ein Rückgang an

Gehstrecke, der unerwartet ist und nicht mit der deutlichen Verbesserung der Angaben im SGRQ korreliert. Der Abfall ist stärker bei Patienten mit Atelektase.. Da die Patienten nicht nach vollständiger und partieller Atelektase differenziert wurden, befinden sich dabei auch jene, für die eine Atelektasenentstehung ein markierter Verlust an Gasaustauschfläche bedeuten könnte gegenüber einem, diesen nicht kompensierenden, atemmechanischen Gewinn.

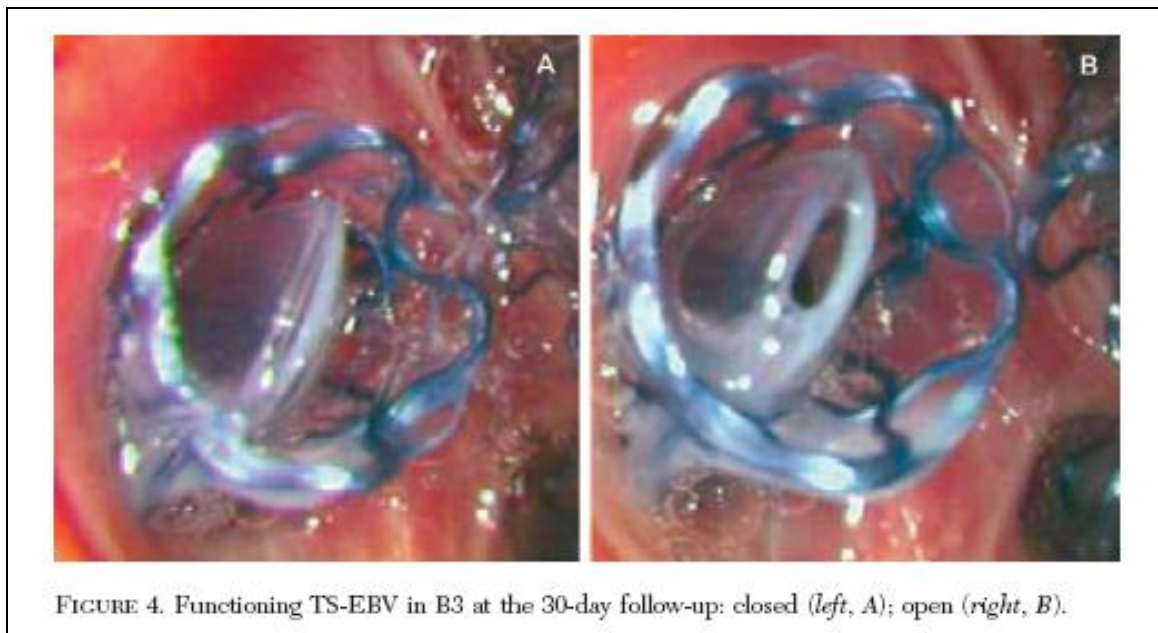
Unsere Patienten gaben aber an, sich nach physischer Maximalbelastung schneller zu erholen (nicht quantifiziert). Dieses Phänomen ist am ehesten mit den von Hopkinson (Hopkinson et al. 2004) gewonnenen Daten zu erklären, nämlich dem Rückgang der belastungsabhängigen dynamischen Überblähung nach volumenreduzierendem Eingriff. Da dieser Rückgang eher in besserer Ausdauerleistung, nicht unbedingt in höherer maximaler Leistung resultiert, könnte es sein, daß der 6-min.-Gehtest zur Beurteilung des Benefits bei Volumenreduktion und fortgeschrittenem Emphysem möglicherweise nicht gut geeignet ist, wenngleich er beide Aspekte, der Ausdauerleistung und der Maximalleistung zwar integriert, aber nicht ausreichend systematisch differenziert.

Es handelt sich bei allen anderen, vorgenannten Studien ebenfalls um endoskopische geführte Verfahren, bei denen kleine „devices“ in die Segmentbronchien platziert werden, zumeist mit dem Resultat eines lobären Verschlusses. Für diese „endo-/intra-bronchial valves“ (EBV®, resp. IBV ®) wird aber eine nach bronchial gerichtete Ventilfunktion postuliert, die zur sukzessiven, atemsynchronen Entlüftung der überblähten Segmente führen soll. Als ein mögliches Ziel wird ein lobärer Kollaps in den oben zitierten Studien angegeben; dieser zeigt sich aber lediglich partiell und mit uneinheitlicher Häufigkeit. Für Patienten ohne jegliche Atelektase wird eine Umverteilung des Atemflusses angenommen, die zur Verbesserung der Funktionsdaten führen soll. Diese Annahme ist zwar plausibel, wird aber in den o.a. Studien nicht weiter belegt. Ihr liegen zudem atemphysiologische Annahmen zugrunde, die durch die Verfahren nicht validiert werden. Zusätzlich bedingt diese Anforderung an die Implantate technisch komplexere Konstruktionen, als einfache Blocker es darstellen.

In Einzelbeobachtungen liess sich das Phänomen der Ventilfunktion bislang nur durch endoskopische Inspektion des Ventils während Spontanatmung demonstrieren: Man kann eine expiratorische Öffnung sehen, die sich bei Inspiration schliesst. Die Autoren postulieren, dass ein Sistieren dieses Phänomens eintritt, wenn der Netto-Fluss durch

Kollateralen und durch das Ventil ausgeglichen sind, und/oder das Segment kollabiert ist.

Abb.1) EBV®-valve bei In- und Expiration in situ im Segmentbronchus (aus: DeOliveira et al. 2006)



Hieraus auf relevante Umverteilung der Ventilation als Ursache verbesserter Lungenfunktion (d. h.: Reduktion der Überblähung) zu schließen ist plausibel, aber nicht im Detail experimentell belegt. Dazu dürften invasive diagnostische Verfahren vonnöten sein, die in den Studien nicht zum Einsatz kamen.

Sofern sich die Funktionsdaten der Probanden signifikant besserten, ist es naheliegend, auf solche aufwändigen Untersuchungen an einem immerhin respiratorisch stark eingeschränkten Klientel zu verzichten, für eine überzeugende Etablierung eines neuen Verfahrens dürfte es dennoch nicht unbedeutend sein.

Das von uns vorgestellte und überprüfte Verfahren zielt a priori auf eine vollständige lobäre Bronchusblockade ab und ist insofern nicht mit Ventil-Implantaten vergleichbar. Eine Entleerung der geblockten Segmente über die Bronchien ist bei dichtem Verschluss nicht anzunehmen. Vielmehr wird die Atelektase sich durch die Resorption der Gase, bzw. Diffusion über Druckgradienten in den geblockten Segmenten einstellen. Dieses Modell basiert auf klinischen Daten, beispielsweise bei Aspiration von Fremdkörpern

oder entzündlichen oder tumorösen Verschlüssen von Segmenten und Lappen. Experimentelle Arbeiten hierzu sind zumeist in Tierversuchen gewonnen worden und gehen auf die Zeit bis ca. 1930 zurück (Hilpert 1970). Darüber hinaus findet man hierzu eine Fülle von klinischen Untersuchungen aus der Anästhesiologie und perioperativen Intensivmedizin, sowie der Pädiatrie (exemplarisch: Morell et al. 1994). Atemphysiologische in vivo-Untersuchungen hierzu sind bisher nur an wenigen, meist gesunden Probanden gewonnen worden.

An anderer Stelle therapeutisch intendierte, chemische oder biologische Alterationen jener Zielsegmente, welche am stärksten durch Emphysem betroffen sind, sind nicht mit unseren vorliegenden Ergebnissen vergleichbar (Crenshaw 1966, Ingenito et al. 2003), da sie irreversibel erkranktes Lungenparenchym zerstören, folglich keine lokale Belüftung (mehr) möglich ist. Diese Arbeiten waren klinisch bislang nur eingeschränkt relevant; es wurde die Fibrinverklebung subsegmental erstmals bei einer kleinen Zahl von Emphysepatienten in einer klinischen Studie untersucht (Reilly et al. 2007).

Wir nehmen an, daß eine Atelektase funktionell am ehesten der Resektion von erkranktem Lungenparenchym vergleichbar ist, sofern dadurch jeweils durch Emphysem destruierte Segmente der Lunge funktionell ausgeschaltet werden. Dies trifft aber nur dann zu, wenn die iatrogen induzierte Atelektase eines Segmentes vollständig ist und tatsächlich auch jene Areale betrifft, die als Zielsegmente zuvor durch radiologische und /oder nuklearmedizinische Bildgebung determiniert wurden.

Theoretisch ist daher eine Atelektasenentstehung als therapeutisches Ziel erstrebenswert, obschon die vorliegenden experimentellen klinischen Daten anderer Studien auch jenen Patienten einen Benefit zuschreiben, die keine Atelektasen durch Bronchialimplantate entwickeln.

In einigen Aspekten, namentlich Reduktion der RV und TLC, sowie Quality of Life schneidet die Gruppe von Patienten mit Atelektasenbildung besser ab als die verbleibende Gruppe ohne Atelektase.

Dies deutet darauf hin, daß die Atelektasenentstehung bei der endoskopischen Volumenreduktion einen funktionellen Vorteil gegenüber der Nichtentstehung hat. Der Anteil von Patienten mit Atelektase liegt bei unserem Verfahren höher als in den meisten anderen Verfahren.

Atelektasenentstehung hängt von der Dichtigkeit des Segmentverschlusses, der Kollateralventilation zu Nachbarsegmenten und –lobi sowie dem Ausmaß der elastischen Rückstellkraft ab. Zusätzlich spielt die Resorption/Diffusion der eingeschlossenen Gase eine bedeutende Rolle (Piiper 1965). Emphysepatienten haben wahrscheinlich deutlich mehr intersegmentale und auch interlobäre Kollateralen als Gesunde (Kersten et al. 1977, Terry et al. 1978, Menkes et al. 1979, Morell et al. 1993, 1994, Contador et al. 2003). Für ein endoskopisches Verfahren ist daher die Kenntnis der atemphysiologischen und morphometrischen Verhältnisse in den behandelten Segmenten und Lobi für die Selektion der Patienten und den Erfolg der Methode von Bedeutung.

Geht man von einer relevanten Kollateralventilation zu benachbarten Lungenlappen als Ursache einer nicht entstehenden lobären Atelektase trotz zentralem Verschluss aus, so ist bei Voraussetzung eines vollständigen Bronchusverschlusses die Selektion dieser Patienten für die Effektivität der Methode entscheidend. Gelingt es daher, zuvor die Kollateralventilation zu messen, so hätte man ein Verfahren, welches dann in bezug auf das formulierte Ziel noch validiert werden muss, aber einen prädiktiven Wert haben kann. Bis jetzt gibt es nur wenige Verfahren, die dieses *in vivo* ermöglichen, zudem waren sie bisher sehr aufwändig oder strahlenintensiv, wie etwa die Helium-Einwaschung in ein geblocktes Segment (Weise et al. 2005) oder die selektive Alveolo-Bronchiographie (Watanuki et al. 1994). Neuere radiologische Verfahren postulieren eine bessere Darstellung von Kollateralen, standen aber bisher zur experimentellen und praktischen Anwendung nur eingeschränkt zur Verfügung (Higuchi et al. 2006, Salantri et al. 2005). Erfolgversprechend sind u.U. Messungen am Tiermodell, die mittels segmentaler, endoskopisch geführter Flow- und Resistancemessung das Ausmaß der Kollateralventilation an einem durch Papain induzierten Emphysem am Schaf indirekt darstellen konnten (Tsai et al. 2007).

Da die Kollateralventilation beim Emphysem gegenüber der gesunden Lunge, vor allem interlobär vermutlich deutlich ausgeprägter ist, könnte sich hieraus andererseits eine starke Einengung der Patientenauswahl für die endoskopisch geführten Volumenreduktionen ergeben. Dies muss abgewartet werden.

Bei Entstehen einer Atelektase sind folgende Risiken relevant: Infektion durch Sekretretention, evtl. Abszedierung, Retentionspneumonie und die Deformierung des

Bronchialsystems durch die Zugkräfte und morphologische Veränderungen durch Segmentkollaps einschließlich Pneumothorax.

Das vorgestellte endoskopische Verfahren erscheint nach den vorliegenden Ergebnissen mit hinreichender Sicherheit durchführbar, wenngleich Komplikationen auftreten können, die invasive Massnahmen erfordern, vor allem Interventionen bei Pneumothorax und verlängerte Hospitalisation bei Infekten. Diese Komplikationen sind auch in anderen Studien aufgetreten.

Neue Verfahren müssen, sofern sie eine Verbesserung gegenüber bestehenden medizinischen Methoden postulieren, an diesen gemessen werden. Ein endoskopisches Verfahren muß daher belegen, daß es Vorteile gegenüber der etablierten, in diesem Falle der chirurgisch - resezierenden Technik, desselben Krankheitsbildes hat, und mindestens genauso effektiv in Blick auf das erwünschte therapeutische Ergebnis ist. Für die vorliegende Studie kann nur eingeschränkt ein solches Ergebnis erwartet werden. Eine Machbarkeitanalyse untersucht in sehr engem Rahmen die praktische Durchführbarkeit und Sicherheitsaspekte. Die beschränkte Zahl von 20 Prozeduren erlaubt noch keine abschliessende Einschätzung und erlaubt vor allem noch nicht, die an anderer Stelle (NETT-Studie 2003) definierte Patientengruppe um weitere, bislang für dieses etablierte Verfahren als zu riskant eingestufte Krankheitsbilder zu erweitern. Für operierte Emphysepatienten liegen inzwischen positive Langzeitresultate von ursprünglich 1280 Patienten nach 4,3 Jahren Beobachtungszeit vor, die eindeutige Vorteile einer Resektion für bestimmte Patientengruppen inbezug auf ihre Mortalität, Belastbarkeit und Zufriedenheit gegenüber der rein medikamentösen Therapie belegen (Naunheim et al. 2006, Criner et al. 2007, 2008). Unsere Untersuchung stellt erst einen rudimentären Ansatz dar, wie sich auch andere, weniger invasive Methoden für schwer erkrankte Patienten durchführen lassen könnten.

Die Verbesserungen der FEV₁ und der FVC sind in den vorliegenden Resultaten für alle Patienten nicht signifikant gegenüber den Eintrittswerten. Die Diffusionskapazität ist bei der Untergruppe mit Atelektase unverändert ausgefallen, was auf fehlenden Gewinn an Gasaustauschfläche hindeutet. Nimmt man in Kauf, daß bei stark reduzierter Lungenfunktion, die Messung der Diffusion mit der single-breath Methode störanfälliger ist (s.o.), so ist auch zu beachten, dass ein Segmentbronchus zwar zu

einem durch Emphysem destruierten Segment führen kann, dieser aber nicht in jedem Fall nicht noch minimal funktionierende Alveolärfläche enthalten kann. Im Falle der atelektatischen Schrumpfung ist daher ein Verlust von noch funktionierendem Lungengewebe nicht auszuschliessen. Dieses Phänomen dürfte auch bei einer Segmentresektion zum Tragen kommen, obschon aus diesen Untersuchungen bessere Belastungsdaten und QoL- sowie Überlebensdaten gegenüber einer rein medikamentösen Therapie resultieren (Naunheim et al. 2006, NETT 2003, Gelb et al. 2003).

Es scheint berechtigt, anzunehmen, dass sich unvollständige Atelektasen funktionell ungünstiger gestalten als vollständige oder gar fehlende. Die Anzahl der eingeschlossenen Patienten ist andererseits zu gering, um behaupten zu können, dass eine vollständige Atelektase durch Bronchusblockade jeweils das Problem löst. Vollständige und längerfristig persistierende Atelektasen kamen in unserer Beobachtung nur in drei Fällen nachweisbar vor – selbst bei einem dieser Patienten kam es zu einer Wiedereröffnung nach 90d, wenngleich die vollständige Atelektase des gleichen Lappens durch erneute Blockade reproduzierbar war.

Die Wiederbelüftung zeigt das Problem der Inkonstanz der Intervention. Zwar sind keine Dislokationen von Stopfen aus dem Situs beobachtet worden, aber eine Reihe von Veränderungen bis hin zum sekundär unvollständigen Verschluss durch leichte Drehung und ein vermutetes Re-modeling der morphologischen Verhältnisse am Implantationssitus unter dynamischen Druckverhältnissen sind sichtbar. Andere Studien berichten hierüber bei den Ventilimplantaten nur am Rande. Hier sind genauere und klarere Beschreibungen bei grösseren Zahlen erforderlich, vor allem zur Einschätzung der Dynamik eines Implantates in der Langzeitbeobachtung.

Es scheint gerechtfertigt, das Entstehen einer vollständigen Atelektase als therapeutisches Ziel zu postulieren. Die Subgruppenanalyse bestätigt diese Annahme nicht mit hoher Signifikanz, kann aber Tendenzen aufzeigen.

Patienten, die keine Atelektase ausbilden, haben einen geringeren messbaren Benefit innerhalb des Beobachtungszeitraumes, mit Ausnahme der DLCO.

RV und TLC zeigen hingegen auch bei diesen Patienten eine (nicht signifikante) Tendenz zur Besserung.

Da das Auftreten einer Atelektase in anderen Verfahren geringer ist, aber dennoch funktionelle Besserungen eintreten, ergibt sich die Frage nach den tatsächlichen

atemphysiologischen Veränderungen durch die Ventilimplantation und ihre Unterscheidung zur Blockade. Hierzu fehlen aktuell noch auswertbare Daten. Bezüglich der Aussagekraft von „traditionellen“ Lungenfunktionsparametern im Zusammenhang mit Lungenerkrankungen und deren Prognose sei exemplarisch auf Miller et al. (2005), Quint et al. (2008) und Pellegrino et al. (2008) verwiesen.

Die Verhältnisse der Relation von Ventilation und Perfusion bei Emphysepatienten in geblockten oder anderweitig modifizierten Segmenten und Lobi sind in den endoskopisch geführten volumenreduzierenden Verfahren bisher nicht detailliert untersucht worden, obschon hierzu eine Reihe interessanter, älterer experimenteller Arbeiten vorliegen, die als Analogien dienen könnten (Kersten et al. 1977, Terry et al. 1978, Menkes et al. 1979). Leider sind die Daten von Yim (Yim et al. 2004), der szintigraphische Untersuchungen während seiner Studie durchführte, nicht weiter ausgewertet worden und das Verfahren wurde nicht konstant angewendet.

Es kann vermutet werden, daß sich auch bei fehlender Atelektase über verminderte Ventilation nach lobärer Blockung Änderungen der segmentalen Perfusion einstellen, die zu einer Umverteilung der Lungendurchblutung führen und damit gemessene Verbesserungen plausibel sind. In diesem Fall wäre eine Atelektase keine *conditio sine qua non* für eine funktionelle Verbesserung, und wir haben es am Ende mit ähnlichen Verfahren, aber unterschiedlichen Effekten zu tun, welche sich ähnlich positiv für den Patienten auswirken könnten.

Dies bedeutete, dass u.U. für jeden Emphysepatienten individuelle Lösungen zu etablieren sind, die bei einer klinischen Anwendung auch zuvor eine individuelle Diagnostik der Emphysemmorphologie und –pathophysiologie erfordern, von der wir vielleicht noch weit entfernt sind, aber bereits einige Bausteine liefern können.

Noch unklar ist bei allen vorgestellten Verfahren die langfristige Sicherheit und Effektivität der Methode. Besondere Aufmerksamkeit verdient dabei der Situs der Implantation. Dabei spielt die Frage der Extraktionsmöglichkeit der Blocker nur eine nachrangige Rolle, wenn das therapeutische Ziel der Volumenreduktion und eine Besserung für den Patienten durch Atelektase erreicht werden. Inbezug auf die Grunderkrankung handelt es sich de facto um eine Palliativtherapie des Emphysems, keine kausale. Vielmehr lenken unsere Beobachtungen zur Lageveränderung und zur Interaktion zwischen Blocker und Mukosa bzw. Bronchialwand zu erweiterten biotechnologischen Anforderungen an die Eigenschaften der Blocker: Wie glatt oder

adhärent soll die Oberfläche sein, wie sollte die Druckverteilung auf das umliegende Gewebe sein, welche Traumatisierung der Mukosa ist tolerabel, welche wünschenswert, um durch Narbenbildung einen ausreichenden Halt eines Implantates zu gewährleisten? Daß es bei mechanischer Irritation zu Blutungen kommen kann, wird auch a.a.O. erwähnt (Bhular 2005).

Kommt es zu einem unvollständigen Segment- oder Lobärverschluß, so könnte auch ein atemabhängiger Ventileffekt zum Segment hin eintreten, der einen völlig konträren Effekt mit zusätzlicher Überblähung des Segmentes zur Folge hat. Allenfalls ist hierin die Ursache des Wiederanstiegs des RV und der TLC nach anfänglichem Abfall begründet, wenn - endoskopisch nicht sichtbare - Undichtigkeiten der Blocker auftreten.

Die Beobachtung der möglichen Wiederbelüftung auch nach einigen Wochen zeigt noch die mittelfristige Instabilität der „Blocker-Patienten-Beziehung“ an. Hier bedarf es weiterer intensiver Beobachtungen und Untersuchungen, um eine Langzeitsicherheit und -effektivität zu untermauern.

Obschon infektiologische Komplikationen, wie auch bei anderen experimentellen endoskopischen Verfahren zur Volumenreduktion, vorkamen, so bleiben sie doch gering; vor allem sehen wir keine sogenannte Retentionspneumonie in einem geblockten Segment. Wir nehmen an, daß die Kollateralventilation einen „Rescue-Effekt“ innerhalb eines Lungenemphysems haben könnte, der noch eine Belüftung distal der Stenoseatmung der eingeengten Bronchien bewirkt. Ein zügig entstehender, vollständiger Kollaps mag Infektionen in den Segmenten ebenso verhindern.

Exazerbationen einer COPD überschreiten vermutlich nicht das Ausmaß der üblicherweise bei dieser Patientengruppe beobachteten Inzidenz. Der Schweregrad dieser Exazerbationen ist nicht quantifiziert worden, so daß Vergleiche mit epidemiologischen Daten nicht durchgeführt wurden.

Einige Autoren berichten von sekretbedingter Okklusion der Ventile, (die jeweils bronchoskopisch „gereinigt“ wurden) so dass dann daraus funktionelle Segmentverschlüsse werden können, die sich in diesem Aspekt von einem Blocker nicht mehr unterscheiden. Blocker sind technisch deutlich einfacher aufgebaut als Ventile – mögliche Sekretansammlungen in der Umgebung haben wir beobachtet, ohne ihre Relevanz derzeit abschätzen zu können.

Die Langzeitüberlebensdaten der volumenreduzierend operierten Patienten haben gezeigt, dass die Auswahl, nach welcher heterogene Oberlappenemphyseme eine günstigere Prognose (= geringere Mortalität) haben (Naunheim et al. 2006, Criner et al. 2007, 2008) sich bestätigt. Die endoskopischen Verfahren könnten aufgrund ihrer geringeren Invasivität und ihres geringeren peri-prozeduralen Risikos eines Tages auch jenen Patienten zur Verfügung stehen, die für eine Resektion als Hochrisikogruppe aus der NETT Studie bislang ausschieden.

Die zur Verfügung stehenden bildgebenden Methoden und nuklearmedizinische Verfahren können zur Bestimmung der Zielzonen eingesetzt werden und haben sich für die bisherigen operativen Volumenreduktionen bewährt. (Wisser et al. 1998, Higuchi 2006). Es ist versucht worden, sie mit den lungenfunktionellen Resultaten der Patienten zu korrelieren. Mit ihnen können inhomogene Emphyseme gut beschrieben werden, bis hin zur Darstellung unvollständiger Fissuren (Raasch et al. 1982, Sandek et al. 2002, Aziz et al. 2004). Eine negative Korrelation der Heterogenität des radiologischen Verteilungsmusters zur Kollateralventilation zwischen Lungenlappen ist experimentell beschrieben (Higuchi et al. 2006). Dies könnte untermauern, daß homogene Emphyseme in ihrer Entstehung bereits vermehrt interlobäre Kollateralen aufweisen und daher für die endoskopischen Verfahren ungeeignet sind. Studien mit Xenon-Ventilationsszintigraphien (Salanitri et al. 2005) belegen aber, daß auch homogene Emphyseme, die mit den genannten Verfahren behandelt werden, bessere Ventilation der basalen Lungenabschnitte aufweisen, wenn Oberlappen durch Ventile o.ä. verschlossen werden, obschon diese nicht immer kollabieren. Leider sind diese Untersuchungen bislang nicht mit den genannten Verfahren integriert, so dass sie für die Patientenauswahl in der praktischen Anwendung noch abschließend beurteilt werden müssen.

5). Zusammenfassung/Abstract

Die Resultate der chirurgischen Lungenvolumenreduktion zeigen, daß Patienten länger überleben, wenn sie inhomogene, oberlappenbetonte Emphysemverteilung und eine niedrige funktionelle Reserve aufweisen. Die perioperativen Risiken und die Kosten des Verfahrens bleiben erheblich. Diverse endoskopische Verfahren der Lungenvolumenreduktion sind derzeit in klinischer Erprobung.

Wir untersuchten die Machbarkeit und den funktionellen Benefit eines lobären Bronchusverschlusses durch segmental applizierte, silikonummantelte Nitinol-Bronchusverschlußblocker.

Es wurden 20 Emphysepatienten nach Aufklärung und Einverständnis rekrutiert, die Kriterien für eine chirurgische Volumenreduktion erfüllten. Sie erhielten eine intensive Physiotherapie und eine optimale medikamentöse Therapie. Nach Implantation der Bronchusblocker durch flexible Bronchoskopie in Sedierung wurden die Patienten für 180 Tage funktionell, bildgebend und mittels Fragebögen nachuntersucht.

Es verblieben N=10 Patienten bis zum d 180 der Studie. Die funktionellen Parameter der Überblähung (Δ Totale Lungkapazität, TLC $-4,5\%$, $p=0,192$, Δ Residualvolumen, RV $-1,2\%$, $p=0,75$, n.s.) besserten sich. Ebenfalls besser fiel der St. George's Respiratory Questionnaire ($\Delta -7,4\%$) und die forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1 , $\Delta +4,6\%$) aus. Die Differenzierung nach Atelektase oder deren Ausbleiben ergibt bessere Resultate für Patienten mit Atelektase, und zwar $\Delta FEV_1 +10,7\%$ mit vs. $\Delta FEV_1 -1,4\%$ ohne Atelektase ($p=0,346$), $\Delta TLC -8,4\%$ mit vs. $\Delta TLC -0,5\%$ ohne Atelektase ($p=0,172$) und $\Delta RV -13,5\%$ mit vs. $\Delta RV +11,2\%$ ohne Atelektase ($p=0,081$) sowie $\Delta -20,7\%$ im SGRQ mit vs. $\Delta +44,1\%$ ohne Atelektase ($p=0,0205$). In der Ergometrie erzielten Patienten mit Atelektase eine Leistung in Watt von $\Delta +8,3\%$ gegenüber einem $\Delta -11,1\%$ ohne Atelektase ($p=0,411$, n. s.). Die Daten zeigen zu früheren Kontrollpunkten (30, 60, 90d) größere Differenzen zugunsten der Atelektasen-Gruppe. Dies weist auf einen schwindenden Benefit hin, der mit Re-Ventilation durch unvollständigen Verschluss erklärt werden kann. Komplikationen traten in Form von Pneumothorax (N=2) und Pneumonien (N=3, davon 1†) bzw. broncho-pulmonalen Infekten (N=7) auf.

Die endoskopische Volumenreduktion mit Bronchusblockern ist ein reversibles, ausreichend sicheres und praktikables Verfahren, deren Vorteil gegenüber der operativ-resezierenden Methode aktuell noch nicht belegbar ist.

6.) Literaturverzeichnis

1. ATS-statement (2002): Guidelines for the six-minutes walk test.
AmJRespCritCareMed 166, 111-117
2. Aziz, A., Ashizawa, K., Nagaoki, K., Hayashi, K. (2004): High resolution CT anatomy of the pulmonary fissures.
JThoracImaging 19, 186-191
3. Bosken, C.H., Hards, J., Gatter, K., Hogg, J.C. (1992): Characterization of the inflammatory reaction in the peripheral airways of cigarette smokers using immunochemistry.
AmRevRespirDis 145, 911-917
4. Bhular, S., Haney, S., Berger, R., Zgoda, M. (2005): Case of hemoptysis one month after endobronchial valve placement for lung volume reduction.
CHEST 128, 490
5. Casanova, C., Cote, C., de Torres, J.P., Aguirre-Jaime, A., Marin, J.M., Pinto-Plata, V., Celli, B.R. (2005): Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease.
AmJRespCritCare Med 171, 591-597
6. Cetti, E.J., Moore, A.J., Geddes, D.M. (2006): Collateral ventilation.
Thorax 61, 371-373
7. Cooper, J.D., Patterson, G.A., Sudhir Sundaresan, R., Trulock, E.P., Yusen, R.D., Pohl, M.S., Lefrak, S.S. (1996): Results of 150 consecutive bilateral lung volume reduction procedures in patients with severe emphysema.
JThoracCardiovascSurg 112, 1319-1330
8. Contador, R.S., Chagas, P.S., Vasconcellos, F.P., Feijóo, M., Faffe, D.S., Rocco, P.R., Zin, W.A. (2003): Evaluation of respiratory mechanics and lung histology in a model of atelectasis.
RespirPhysiolNeurobiol 137, 61-68
9. Crenshaw, G. L. (1966): Bronchial stenosis produced endoscopically to destroy space-consuming bullae.
Geriatrics 21 (3), 167-170
10. Criner, G. J., Sternberg, A. L. (2008): A clinician´s guide to the use of lung volume reduction surgery.
ProcAmThoracSoc 5, 461-467

11. Delaunois, L. (1989): Anatomy and physiology of collateral respiratory pathways.
EurRespJ 2, 893-904
12. DeMeo, D.L., Hersh, C.P. , Hoffman, E.A., Litonjua, A.A., Lazarus, R., Sparrow, D., Benditt, J.O., Criner, G., Make, B., Martinez, F.J., Scanlon, P.D., Sciurba, F.C., Utz, J.P., Reilly, J.J., Silverman, E.K. (2007): Genetic determinants of emphysema distribution in the national emphysema treatment trial.
AmJRespCritCareMed 176, 42-48
13. De Oliveira, H.G., Macedo-Neto, A. V., John, A.B., Jungblut, S., Prolla, J.C., Menna-Barreto, S.S., Fortis, E.A. (2006): Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up.
CHEST 130, 190-199
14. Fessler, H. E. (2005): Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction (Editorial).
AmJRespCritCareMed 171, 423-425
15. Fessler, H. E., Scharf, S. M., Ingenito, E. P., McKenna, R. J., Sharafkaneh, A. (2008): Physiologic basis for improved pulmonary function after lung volume reduction.
ProcAmThoracSoc 5, 416-420
16. Freitag, L., Weise, M., Linder, A. (2004): Acute response to temporary endoscopic lung volume reduction.
CHEST 126/4, 709 S
17. Gelb, A. F., McKenna, R. J. (2003): Lung volume reduction surgery update.
CHEST 123, 975- 976
18. Higuchi, T., Reed, A., Oto, T., Holsworth, L., Ellis, S., Bailey, M.J., Williams, T.J., Snell, G.I. (2006): Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema.
Thorax 61, 409-413
19. Hilpert, P. (1970): Kollaterale Ventilation.
Habilitationsschrift Universitätsklinik Tübingen
20. Hogg, J.C., Macklem, P.T., Thurlbeck, W.M. (1968): Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease.
NEnglJMed 278, 1355-1360.

21. Hogg, J. C., Macklem, P. T., Thurlbeck, W. M. (1969): The resistance of collateral channels in excised human lungs.
JClinInvest 48, 421-431
22. Hogg, J.C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W.M., Buzatu, L., Cherniack, R.M., Rogers, R.M., Sciruba, F.C., Coxson, H.O., Paré, P.D. (2004): The nature of small airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease.
NEnglJMed 350, 2645-2653
23. Hogg, J.C., Chu, F.S.F., Tan, W.C., Sin, D.D., Patel, S.A., Paré, P.D., Martinez, F.J., Rogers, R.M., Make, B.J., Criner, G.C., Cherniack, R.M., Sherafkaneh, A., Luketich, J.D., Coxson, H.O., Elliott, W.M., Sciruba, F.C. (2007): Survival following lung volume reduction in COPD: insights from small airway pathology.
AmJRespCritCareMed 176, 454-459
24. Hopkinson, N.S., Toma, T.P., Hansell, D.M., Goldstraw, P., Moxham, J., Geddes, D.M., Polkey, M.I. (2005): Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema.
AmJRespCritCareMed 171, 453-460
25. Ingenito, E. P., Reilly, J.J., Mentzer, S.J. Swanson, S.J., Vin, R., Keuhn, H., Berger, R.L., Hoffmann, A. (2001): Bronchoscopic volume reduction: A safe and effective alternative to surgical therapy for emphysema.
AmJRespCritCareMed 164, 295-301
26. Ingenito, E. P., Berger, R. L., Henderson, A.C., Reilly, J.J., Tsai, L., Hoffmann, A.(2003): Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles.
AmJRespCritCareMed 167, 771-778
27. Ingenito, E. P., Wood, D. E., Utz, J. P. (2008): Bronchoscopic lung volume reduction in severe emphysema.
ProcAmThoracSoc 5, 454-460
28. Jones, P.W., Quirk, F.H., Baveystock, C.M. (1991): The St George's Respiratory Questionnaire.
RespMed 85, Suppl 2, 25-31

29. Kersten, T.E., Mayer, J.E., Varco, R.L., Humphrey, E.W. (1977): The nature of failure of pulmonary adaptation to atelectasis.
Surgery 82, 90-98
30. Lausberg, H. F., Chino, K., Patterson, G.A., Meyers, B.F., Toeniskoetter, P.D., Cooper, J.D.(2003): Bronchial fenestration improves expiratory flow in emphysematous lungs.
AnnThoracSurg 75, 393.398
31. MacIntyre, N., Crapo, R.O., Viegi, G., Johnson, D.C., van der Grinten, C.P., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Wanger, J.(2005): Standardization of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung.
EurRespJ 26, 720-735
32. Macklem, P.T. (1978): Collateral ventilation.
AmRevRespirDis 116, 287-309
33. Menkes, H., Traystman, R, Terry, P. (1979): Collateral ventilation.
Fed Proc 38, 22-26
34. Miller, M.R., Crapo, R.O., Hankinson, J., Brusasco, V., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., Enright, P., van der Grinten, C.P.M., Gustafsson, P., Jensen, P., Johnson, D.C., MacIntyre, N., McKay, R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Pellegrino, R., Viegi, G., Wanger, J. (2005): General considerations for lung function testing.
EurRespJ 26, 153-161
35. Morrell, N.W., Roberts, C.M., Biggs, T., Seed, W.A. (1993): Collateral ventilation and gas exchange during airway occlusion in the normal human lung
AmRevRespirDis 147, 535-539
36. Morrell, N.W., Wignall, B. K., Biggs, T., Seed, W. A. (1994): Collateral ventilation and gas exchange in emphysema.
AmJRespirCritCareMed 159, 635-641
37. Morrell, N.W., Nijran, K.S., Biggs, T., Seed, W.A. (1994): Changes in regional pulmonary blood flow during lobar bronchial occlusion in man.
ClinSci 86, 639-644

38. Müller, K. C., Welker, L., Paasch, K., Feindt, B., Erpenbeck, V.J., Hohlfeld, J.M., Krug, N., Nakashima, M., Branscheid, D., Magnussen, H., Jörres, R.A., Holz, O. (2006): Lung fibroblasts from patients with emphysema show markers of senescence in vitro.
Respiratory Research 7, 32
39. National Emphysema Treatment Trial Research Group (NETT), (2003): A randomized trial comparing lung – volume - reduction surgery with medical therapy for severe emphysema.
NEnglJMed 348(21), 2059-2073
40. Naunheim, K.S., Wood, D.E., Mohsenifar, Z., Sternberg, A.L., Criner, G.J., DeCamp, M., Deschamps, C.C., Martinez, F.J., Sciurba, F.C., Tonascia, J., Fishman, A.P. (2006): Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Group.
AnnThoracSurg 82, 431-443
41. Noppen, M. (2007): Collateral ventilation in end-stage emphysema: A blessing or a curse for new bronchoscopic treatment approaches (or both)?
Respiration 74, 493-495
42. Pauwels, R.A., Buist, A.S., Ma, P., Jenkins, C.R., Hurd, S.S., GOLD Scientific Committee (2001): Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHBLI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary.
AmJRespCritCareMed 163, 1256-1276
43. Pellegrino, R., Brusasco, V., Viegi, G., Crapo, R.O., Burgos, F., Casaburi, R., Coates, A., van der Grinten, C.P., Gustafsson, P., Hankinson, J., Jensen, R., Johnson, D.C., Macintyre, N., McKay, R., Miller, M.R., Navajas, D., Pedersen, O.F., Ranger, J. (2008): Definition of COPD: based on evidence or opinion?
EurRespirJ 31, 681-682
44. Piiper, J. (1965): Physiological equilibria of gas cavities in the body.
In: Fenn, W. O., Rahn, M. (Ed.): Handbook of Physiology, Section 3: Respiration, S. 1205-1220. Washington, D.C., American Physiological Society

45. Quint, J.K., Baghai-Ravary, R., Donaldson, G.C., Wedzicha, J.A. (2008):
Relationship between depression and exacerbations in chronic obstructive
pulmonary disease.
EurRespirJ 32(1) , 53-60
46. Raasch, B. N., Carsky, E. W., Lane, E.J., Callaghan, J.P.O., Heitzman, E.R.
(1982): Radiographic anatomy of the interlobar fissure: A study of 100
Specimens.
AJR 138, 1043-1049
47. Reilly, J., Washko, G., Pinto-Plata, V. (2007): Biological lung volume reduction,
a new bronchoscopic therapy for advanced emphysema.
CHEST 131, 1108-1113
48. Rothe, Th. (2006): Dynamische Lungenüberblähung: Implikationen für die
Praxis.
SchweizMedForum 6, 474-478
49. Salaniti, J., Kalff, V., Kelly, M., Holsworth, L., Nurs, B., Williams, T., Snell, G.
(2005): 133 Xenon ventilation scintigraphy applied to bronchoscopic lung
volume reduction techniques for emphysema: demonstration of interlobar
collaterals
InternMedJ 35(2), 97-103
50. Sandek, K., Bratel, T., Lagerstrand, L., Rosell, H. (2002): Relationship
between lung function, ventilation-perfusion inequality and extent of
emphysema as assessed by high-resolution computed tomography.
RespMed 96, 934-943
51. Snell, G. I., Holsworth, L., Borill, K.R., Thomson, K.R., Kalff, V., Smith, J.A.,
Williams, T.J. (2003): The potential for bronchoscopic lung volume reduction
using bronchial protheses.
CHEST 124 (3), 1073-1080
52. Stamatis, G., Teschler, H., Fechner, S., Tekolf, E., Steveling, H., Redecker, S.,
Bauer, P.C., Rocha-Patino, M. (1996): Bilateral lung volume reduction in
patients with severe pulmonary emphysema.
Pneumologie 50(7), 448-452
53. Terry, P.B., Traystman, R. J., Newball, H.H., Batra, G., Menkes, H.A.(1978):
Collateral ventilation in man.
NEnglJMed 298, 10-15

54. Teschler, H., Stamatis, G., El-Raouf, F., Meyer, F.J., Costabel, U., Konietzko, N. (1996): Effect of surgical lung volume reduction on respiratory muscle function in pulmonary emphysema.
EurRespJ 9, 1779-1784
55. Teschler, H., Thompson, A.B., Stamatis, G. (1999): Short- and long-term functional results after lung volume reduction surgery for severe emphysema
EurRespJ 13, 1170-1176
56. Teschler, H., Stamatis, G. (2003): NETT confirms clear survival advantages by lung volume reduction in predominantly apical emphysema with reduced ability to cope with stress.
Pneumologie 57, 361-362
57. Toma, T.P. (2001): The flexible approach to lung volume reduction.
Pneumologia 2, 97-100
58. Toma, T. P., Hopkinson, N. S., Hiller, J., Hansell, D.M., Morgan, C., Goldstraw, P.G., Polkey, M., Geddes, D.M. (2003): Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema.
Lancet 361, 931-933
59. Toma, T. P., Polkey, M.I., Goldstraw, P., Morgan, C., Geddes, D.C. (2003): Methodological aspects of bronchoscopic lung volume reduction with a proprietary system.
Respiration 70, 658-664
60. Toma, T. P., Geddes, D.M., Shah, P. L. (2005): Brave new world for interventional bronchoscopy.
Thorax 60, 180-181
61. Tsai, L.W., Hoffmann, A.M., Mazan, M.R., Ingenito, E.P. (2007): Bronchoscopic measurement of collateral ventilation in a sheep model of emphysema.
Respiration 74, 565-571
62. Venuta, F., Rendina, E. A., De Giacomo, T., Anile, M., Diso, D., Andreetti, C., Pugliese, F., Colini (2006): Bronchoscopic procedures for emphysema treatment.
EurJCardiothorac Surg 29, 281-287

63. Wan, I.Y.P., Toma, T.P., Geddes, D.M., Snell, G., Williams, T., Venuta, F., Yim, A.P.C. (2006): Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema – report on the first 98 patients.
CHEST 129, 518-526
64. Watanuki, Y, Suzuki, S., Nishikawa, M., Miyashita, A., Okubo, T. (1994): Correlation of quantitative CT with selective alveolobronchogram and pulmonary function in emphysema.
CHEST 106, 806-813
65. Weise, M., Linder, A., Freitag, L. (2005): Bronchoskopische Volumenreduktion durch atemsynchrone Aspiration und Einlage von Bronchus-Verschluß-Stents – Prädiktoren für funktionellen Benefit.
Pneumologie 59, (S) 94
66. Wewel, A. R., Jörres, R. A., Kirsten, D. (2005): Möglichkeiten und Perspektiven häuslichen Trainings bei Patienten mit chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen.
Pneumologie 59, 328-336
67. Wisser, W., Klepetko, W., Kontrus, M., Bankier, A., Senbaklavaci, Ö., Kaider, A., Wanke, T., Tschernko, E., Wolner, E. (1998): Morphologic grading of the emphysematous lung and its relation to improvement after lung volume reduction surgery.
AnnThoracSurg 65, 793-799
68. Wood, D. E. (2004): Quality of life after lung volume reduction surgery.
ThoracSurgClin 14(3), 375-383
69. Wood, D.E., McKenna, R.J. Jr., Yusem, R.D., Sterman, D.H., Ost, D.E., Springmeyer, S.C., Gonzalez, H.X., Mulligan, M.S., Gildea, T., Houck, W.V., Machuzak, M., Mehta, A.C. (2007): A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema.
JThoracCardiovascSurg 133, 65-73
70. Yim, A. P., Hwong, T. M., Lee, T.W., Li, W.W.L., Lam, S., Yeung, T.K., Hui, D.S.C., Ko, F.W.S., Sihoe, A.D.L., Thung, K.H., Arifi, A.A. (2004): Early results of endoscopic lung volume reduction for emphysema.
JThoracCardiovascSurg 127, 1564-1573

7.) Anhang

Einverständniserklärung zur Teilnahme an einer Studie:

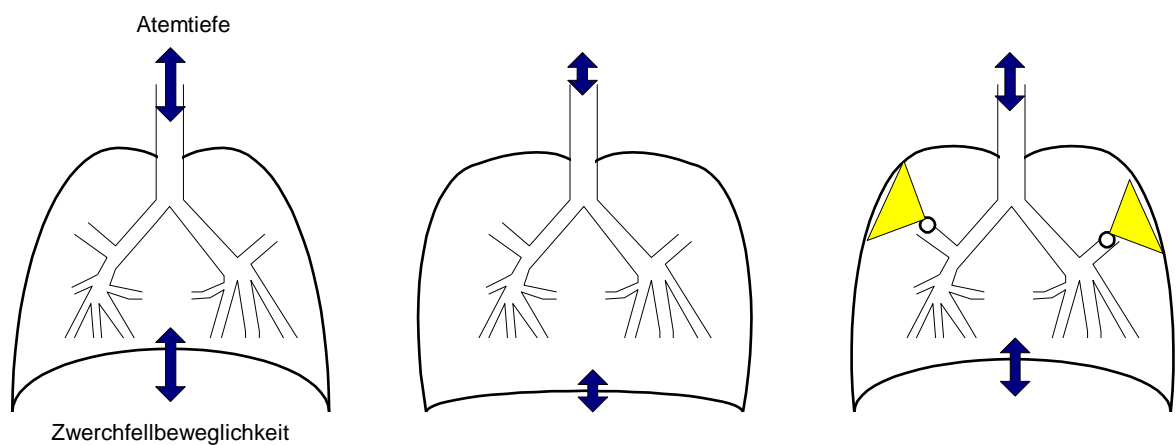
Endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Verschluß - Stents zur Linderung von Beschwerden bei Lungenemphysem.

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient !

wie Sie wissen, leiden Sie an einem Lungenemphysem, das zu einer erheblichen Zunahme des Luftvolumens in ihrem Brustkorb geführt hat. Wir nennen diesen Zustand Überblähung. Ihre Zwerchfelle können nicht mehr richtig arbeiten, weil sie durch diese Überblähung ständig heruntergedrückt sind. Dies trägt dazu bei, daß Sie bei Belastung Luftnot verspüren.

Wie sie wissen, gibt es die Möglichkeit, emphysematisch zerstörtes Lungengewebe operativ zu entfernen. Dadurch tritt das Zwerchfell wieder höher und die Atmungsfähigkeit wird verbessert. Wir haben mit Ihnen besprochen, dass eventuell mit einer solchen chirurgischen Lungenvolumenreduktion Besserung erzielt werden kann.

Ein völlig neuartiger Ansatz besteht darin, Teile der Lunge durch kleine Verschluß-Stents auszuschalten und zum Schrumpfen zu bringen. Diese Stopfen können über ein Bronchoskop eingelegt werden.



Normale Lunge

tiefstehendes Zwerchfell, Emphysem

Teilkollaps bessert Atmung

Es gibt Hinweise, dass eine solche endoskopische Lungenvolumenreduktion vergleichbar wirksam ist, ohne dass eine Operation durchgeführt werden muss.

Wir schlagen Ihnen vor, an einer Studie teilzunehmen, bei der dieses neue Verfahren erprobt werden soll.

Ihr behandelnder Lungenfacharzt meint, dass dieses Verfahren prinzipiell für Sie in Frage kommt. Wir müssen allerdings noch einige Tests durchführen, um sicher zu gehen, dass diese Methode wirklich geeignet ist Ihnen zu helfen. Vor einer solchen

Behandlung müssen alle anderen medikamentösen Behandlungsverfahren ausgeschöpft sein. Hierzu müssen Sie gegebenenfalls nochmals intensiv vorbehandelt werden. Wir werden Ihnen entsprechende Vorschläge machen, wie dies hier oder an Ihrem Heimatort geschehen kann.

Durchführung:

Sollten Sie sich zu der Studienteilnahme entschliessen, würden wir im Rahmen einer Bronchoskopie in örtlicher Betäubung Luft aus den Emphysemregionen absaugen und kleine, silikonummantelte Metallstopfen in einige Segmentbronchien einlegen. Dieser bronchoskopische Eingriff dauert meistens weniger als eine Stunde. Er ist schmerzlos und wenig belastend. Das Risiko ist gering.

Wir werden Sie danach eine Woche stationär beobachten und die Lungenfunktionstests wiederholen. Dabei interessiert uns besonders, ob Ihre Belastungsfähigkeit ansteigt. Hierzu haben wir auch Fragebögen vorbereitet, die Sie in regelmäßigen Abständen ausfüllen müssen.

Falls es Ihnen wieder erwarten schlechter gehen sollte, könnten die Verschluß-Stents jederzeit mit einem Bronchoskop in örtlicher Betäubung entfernt werden.

In den folgenden Wochen wird Ihr Lungenfacharzt Sie weiter betreuen und Tests durchführen. Nach spätestens sechs Wochen wollen wir Sie wieder aufnehmen, die Lungenfunktionsuntersuchungen, die Belastungsuntersuchungen, Computertomografie, und die Bronchoskopie wiederholen. Dann müssen wir gemeinsam entscheiden, ob Ihnen die endoskopische Volumenreduktion geholfen hat und ob Verschluß-Stents verbleiben sollen. Wir können die Stopfen auch entfernen und Sie können noch einmal mit unserem Chirurgen über die Möglichkeit der Operation sprechen.

Wir klären Sie über die geplante Maßnahme deshalb so besonders auf, da es sich hierbei **nicht um ein anerkanntes Behandlungsverfahren, sondern um eine Studie handelt. Selbstverständlich können Sie ablehnen, an der Studie teilzunehmen und jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen abbrechen.** Dies hat keinerlei Einfluß auf Ihre Behandlung.

Die Verschluß-Stents, die wir einlegen wollen, haben noch keine Zulassung. Sie sind aber aus dem gleichen Material hergestellt wie viele zugelassene Stents. Sie sind auf ihre Verträglichkeit hin überprüft worden. Für diagnostische Tests haben wir sie bereits früher bei Emphysepatienten eingesetzt. Dabei haben wir die Stents allerdings nie länger als einige Tage belassen. Die guten Ergebnisse ermutigen uns nun, Ihnen die länger angelegte Bronchusblockade als mögliche Behandlung vorzuschlagen.

Der bronchoskopische Eingriff ist risikoarm, hierüber wurden Sie bereits aufgeklärt. Einen eingelegten „Stopfen“ spürt man überhaupt nicht.

Natürlich gibt es **Risiken**. Stents können verrutschen. Dies könnte Sie gefährden und wir müssten den Stent entfernen. Durch die Sekretabflussbehinderung kann hinter dem Stent eine Lungenentzündung entstehen. Dies würde eine Antibiotikabehandlung erfordern, evtl. müsste auch dann der Stent entfernt werden. Da durch die Behandlung das Lungenvolumen verkleinert werden soll, können Zugkräfte entstehen, die das

Risiko eines Pneumothorax erhöhen. Bei Auftreten eines Pneumothorax wäre eine Drainagetherapie erforderlich.

Wir haben, wie dies üblich ist, über den Hersteller der Verschluss-Stents eine zusätzliche Versicherung abgeschlossen. Diese Probandenversicherung würde alle Schäden bis zu einer Höhe von € 500.000.- abdecken, die Ihnen durch die Anwendung der Blockungsstopfen entstehen könnten. Sie verpflichten sich aber, bei Auftreten von Beschwerden unverzüglich die Studienleitung und die Versicherung (Gerling Industrie Deutschland, Harvestehuder Weg 25, 20149 Hamburg, Tel. 040/44199-297, Fax –Nr. 040/44199-60297, Versicherungsschein Nr. 70-005645208-8) zu benachrichtigen. Eine Information über die Ansprechpartner der Studienleitung und der Gerling-Versicherung sowie eine Kopie der Versicherungsbedingungen wird Ihnen vor Verlassen der Klinik ausgehändigt.

Eine absolute Sicherheit gibt es nicht; wir sehen die vorgeschlagene Bronchusblockade aber als ein sinnvolles und wenig belastendes Verfahren an, um Ihnen zu helfen.

Studieneinverständnis

Ich bin mit der endoskopischen Bronchusblockade einverstanden.

Ich bin aufgeklärt worden, dass es sich um einen Behandlungsversuch im Rahmen einer Studie handelt und nicht um ein anerkanntes Heilverfahren. Ich weiß, daß ich jederzeit, ohne Angabe von Gründen zurücktreten kann, ohne daß mir Nachteile entstehen würden.

Ich bin einverstanden, daß Bronchusverschluss-Stents verwendet werden, die in Deutschland noch nicht zugelassen sind.

Ich bin bereit, neben den notwendigen Bronchoskopien auch die Funktions- und Röntgenuntersuchungen durchführen zu lassen und werde die Fragebögen ausfüllen.

Ich bin damit einverstanden, daß im Rahmen der klinischen Prüfung meine Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht, Körpergröße aufgezeichnet und pseudonymisiert (ohne Namensnennung) an den Auftraggeber der Studie zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung sowie an die zuständigen Überwachungsbehörden zur Überprüfung der Studie weitergegeben werden.

Außerdem bin ich damit einverstanden, daß ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers oder der zuständigen Überwachungsbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies zur Überprüfung der Studie notwendig ist.

Alle meine Fragen wurden von Dr.

und von Dr.

ausreichend beantwortet.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Patient

Aufklärung durchgeführt. Patient hat das Ziel, die Durchführung und die Risiken der Bronchusblockade ausreichend verstanden.

Arzt der pneumologischen Abteilung

Aufklärung durchgeführt. Patient hat das Ziel, die Durchführung und die Risiken der chirurgischen Volumenreduktion ausreichend verstanden.

Arzt der thoraxchirurgischen Abteilung

8.) Danksagung

Danken möchte ich an dieser Stelle meinem ehemaligen Chefarzt und Doktorvater, Herrn Privatdozent Dr. med. Lutz Freitag, Hemer, für die Themenstellung und seine Bereitschaft und sein Vertrauen, mir eine experimentelle, intellektuell und organisatorisch anspruchsvolle, wissenschaftliche Arbeit zu übertragen. In besonderer Weise möchte ich dabei die unter seiner Initiative entstandenen, inspirierenden akademischen Diskussionen mit ihm und anderen Beteiligten am Thema hervorheben.

Danken möchte ich auch meinem ehemaligen Chefarzt und Ausbilder in der Pneumologie, Herrn Professor Dr. med. Volker Schulz, Schriesheim, für seine wertvollen Hinweise zur Geschichte der Erforschung der Kollateralventilation in Deutschland. Beide Lehrer und Förderer werden mir auf meinem beruflichen Weg als Mentoren in geschätzter Weise in Erinnerung bleiben.

Bern,

im Mai 2008

9.) Lebenslauf

Michael WEISE
wohnhaft in Bern/Schweiz
geboren am 24. Januar 1963 in Göttingen
Staatsangehörigkeit: deutsch
Familienstand: ledig

Schulausbildung:

Phillips Academy, Andover, Massachusetts, USA, 1979-1980
(Kemper Fund Scholarship)
Europaschule Theodor-Heuss-Gymnasium Göttingen 1973-1982
Allgemeine Hochschulreife 1982

Studium der Humanmedizin:

Georg-August-Universität Göttingen 1983-1984
Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Klinische Fakultät Mannheim 1984-1990
Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, México 1989
III. Staatsexamen und Ärztliche Prüfung am 3.5.1990 in Mannheim

Klinische Tätigkeit:

Arzt im Praktikum, Innere Medizin/Rheumatologie/Hämatologie 1990-1991
Medizinische Universitäts-Poliklinik Heidelberg, Prof. Dr. med. W. Hunstein

Assistenzarzt Innere Medizin/Gastroenterologie 1992-1993
Ev. Krankenhaus Bad Dürkheim, Dr. med. H.M. Pfeiffer

Assistenzarzt Innere Medizin 1993-1998
Hohenloher Krankenhaus Künzelsau gGmbH, PD Dr. med. F.W. Rieben

Assistenzarzt Innere Medizin/Pneumologie 1998-2003
Thoraxklinik Heidelberg gGmbH, Prof. Dr. med. V. Schulz

Assistenzarzt Innere Medizin/Gastroenterologie 2003
St. Vincentius Krankenhaus Speyer, Dr. med. H.J. Meier-Willersen

Funktionsarzt/Studienbetreuer/Interventionelle Pneumologie 2003-2006
Lungenklinik Hemer, PD Dr. med. L. Freitag

Oberarzt Pneumologische Abteilung
Lindenhospital Bern (Schweiz), Dr. med. W. Bauer ab 4/2006

Anerkennung zum Arzt für Innere Medizin am 20.9.2000 in Heidelberg
Anerkennung zum Arzt für Lungen- und Bronchialheilkunde am 16.4.2003 in Karlsruhe
Erwerb der Zusatzbezeichnung Allergologie am 19.11.2005 in Münster