

Aus der Medizinischen Klinik m. S. Infektiologie und Pneumologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Die Messung der kollateralen Ventilation mit dem Chartismesssystem vor endoskopischer Lungenvolumenreduktion mit Einwegventilen bei fortgeschrittener COPD mit Lungenemphysem

Assessment of collateral ventilation with the Chartissystem before endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in advanced COPD with lung emphysema

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Jacopo Giacinto Francesco Saccomanno

Datum der Promotion: 25.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	ii
Abbildungsverzeichnis	iii
Abkürzungsverzeichnis	iv
1 Einleitung	5
2 Methodik	13
3. Ergebnisse	15
4. Diskussion	21
4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	21
4.2 Interpretation der Ergebnisse	21
4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	22
4.4 Stärken und Schwächen der Studie	23
5. Schlussfolgerungen	24
Literaturverzeichnis	25
Eidesstattliche Versicherung	33
Anteilerklärung an der erfolgten Publikation	35
Auszug aus der Journal Summary List	36
Druckexemplar der Publikation	38
Lebenslauf	47
Komplette Publikationsliste	49
Danksagung	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Patienten Charakteristika..... 15
Tabelle 2: Chartis Mismatches20

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1..... 11
Abbildung 2..... 16
Abbildung 3..... 17
Abbildung 4..... 18
Abbildung 5..... 19

Abkürzungsverzeichnis

COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CT	Computertomographie
CV negativ	Fehlen einer kollateralen Ventilation
CV positiv	Vorhandensein einer kollateralen Ventilation
mmRC	Modified Medical Research Council
CAT Score	COPD Assessment Test
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
κ	Kappa Koeffizient nach Cohen
ROC	Receiver Operating Curve

1. Zusammenfassung

Hintergrund

Die endoskopische Lungenvolumenreduktion durch Ventiltherapie ist eine etablierte Behandlungsoption des fortgeschrittenen Lungenemphysems. Sie führt zu einer Verbesserung der Lungenfunktionsparameter, der Lebensqualität und der körperlichen Belastbarkeit. Entscheidend für ein Therapieansprechen ist der Ausschluss einer Kollateralventilation zwischen dem Ziellappen und dem benachbarten Lungenlappen. In der klinischen Praxis wird die Kollateralventilation (CV) durch eine Chartismessung (Pulmonx, USA) und eine Software gestützte Analyse der Fissurenintegrität (StratX, Pulmonx, USA) anhand von Computertomographien des Thorax analysiert. Die Auswirkungen der Beatmung auf das Chartismessergebnis sind ungeklärt.

Methoden

Es wurden Patient*innen mit einer Chartismessung in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation sowie einer Analyse der Fissurenintegrität in die retrospektive, monozentrische Studie eingeschlossen. Die Chartismessungen zur Bestimmung einer Kollateralventilation erfolgten zuerst in Spontanatmung und anschließend in Hochfrequenz Jet Ventilation.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 497 Chartismessungen in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation von 102 Patient*innen analysiert. Die Chartis Phänotypen (CV positiv, CV negativ, Low Plateau und Low Flow) waren in beiden Beatmungsmodi gleich. In beiden Beatmungsmodi hatten die Chartismessergebnisse eine hohe Übereinstimmung bei allen untersuchten Fissuren. Auch die Verteilung der Chartis Phänotypen in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation war bei den untersuchten Fissuren ähnlich. Receiver Operating Curve (ROC) Analysen anhand der Fissurenintegrität konnten unter beiden Beatmungsmodi ähnlich präzise alle konklusiven Chartis Phänotypen (CV positiv und CV negativ) unabhängig vom Beatmungsmodus vorhersagen.

Schlussfolgerung

Die Chartismessung in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation hatte vergleichbare Ergebnisse in der Bewertung der Kollateralventilation beim fortgeschrittenen Lungemphysem.

2.1. Abstract (English)

Introduction

Endoscopic lung volume reduction with valves is an accepted treatment option for advanced lung emphysema. It improves lung function, life quality and exercise capacity. The principal predictor for treatment response is the exclusion of collateral ventilation between the target lobe and its adjacent lobe. In clinical routine collateral ventilation is assessed using a combination of Chartis assessment system (Pulmonx, USA) and a software-based fissure integrity analysis (StratX, Pulmonx, USA) of computed tomography scans of the lung. The impact of the ventilation mode on the Chartis assessment during bronchoscopy has never been investigated.

Methods

Patients with Chartis assessment in spontaneous breathing and high frequency jet ventilation and a fissure integrity analysis were included in this retrospective, monocentric study. To evaluate collateral ventilation (CV) status, a bronchoscopy with Chartis assessment was first performed in spontaneous breathing and subsequently in high frequency jet ventilation.

Results

In total, 497 Chartis assessments in spontaneous and high frequency jet ventilation of 102 patients were studied. Chartis phenotypes (CV positive, CV negative, Low Plateau and Low Flow) appeared in both ventilation modes. Chartis assessments in both ventilation modes had high concordance rates in the analysis of collateral ventilation status. The appearance of Chartis phenotypes was similar in spontaneous breathing and high frequency jet ventilation for all fissures. There was a similar distribution of Chartis phenotypes in both ventilation modes among all analyzed fissures. Receiver Operating Curve (ROC) for fissure integrity were equally precise in predicting conclusive Chartis outcome (CV positive, CV negative) in both ventilation modes.

Discussion

Similar rates for detection of collateral ventilation during Chartis assessments in spontaneous breathing and high frequency jet ventilation were found.

1 Einleitung

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine irreversible Erkrankung, die zu einer hohen Mortalität und Morbidität führt [1]. In Deutschland ist die COPD mit einer Prävalenz von insgesamt 8,47% bei Männern und 8,56% bei Frauen die häufigste chronische respiratorische Erkrankung [1]. Sie ist die dritthäufigste Todesursache. Weltweit liegt die Prävalenz mit steigender Tendenz bei 3,92%, was unter anderem durch eine alternde Bevölkerung zu erklären ist [1].

Die COPD ist eine heterogene Erkrankung, die sich durch persistierende respiratorische Symptome, wie Husten und Auswurf, sowie eine fixierte Atemwegsobstruktion auszeichnet. Häufig ist dies eine Folge einer Schadstoffexposition der Atemwege. Hierbei handelt es sich insbesondere um inhalierte Gase oder kleine Partikel. Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer COPD ist der inhalative Tabakkonsum. Das Risiko, eine COPD zu entwickeln, steigt mit der Menge des gerauchten Tabaks. Auch andere inhalative Schadstoffe wie zum Beispiel organische oder anorganische Stäube, Feinstaub, oder offene Koch- und Feuerstellen können die Entstehung der COPD beeinflussen [2]. Ein genetischer Alpha-1-Antitrypsin Mangel oder ein Defekt in der Kodierung der Matrix Metalloprotease-12 führen zu einer schnelleren Verschlechterung der Lungenfunktion und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer COPD [3–5]. Alpha-1-Antitrypsin ist eine Antiprotease, die in der Leber produziert wird und die Wirkung von einigen Proteasen hemmt. Wenn ein Alpha-1-Antitrypsin Mangel vorliegt, kommt es insbesondere zu einem vermehrten Abbau von Elastin in der Lunge. Dies wiederum führt zu einer Emphysemausbildung [4,5].

Die genaue Pathogenese der COPD und die zugrundeliegenden zellulären und molekularen Mechanismen sind bis heute nicht vollständig verstanden [6]. Die GOLD Initiative beschreibt drei Hauptmechanismen: Erkrankung der kleinen Atemwege (sog. „small airway disease“), Emphysemausbildung und systemische Effekte [2].

Die Erkrankung der kleinen Atemwege, also der terminalen/endstreckigen Bronchiolen, zeichnet sich durch eine entzündlich bedingte Verdickung der Atemwegswände und Akkumulation von Mukus, einem entzündlichen Exsudat aus Lymphfollikeln, in deren Lumen aus. Die Hypertrophie der kleinen Atemwegswände wird durch entzündlich bedingte Reparatur- und „Remodelling“- Prozesse verursacht. Diese Veränderungen sind verantwortlich für die Atemwegsobstruktion bei der COPD [7].

Die emphysematöse Überblähung der Lunge entsteht aus einer Zerstörung der Atemwegswände jenseits der terminalen Bronchiolen. Dies wiederum führt zu einer Ausbildung von größeren Emphyseblasen. Das fortgeschrittene Emphysem verursacht eine Alteration der Atemmechanik, da insbesondere die Funktion des Diaphragmas durch die Überblähung eingeschränkt wird [8].

Die bronchitischen Beschwerden werden durch eine pathologische Überproduktion von Mukus durch die Becherzellen verursacht und sind ebenfalls Folge der Noxenexposition. Als anatomische Lokalisierung der Becherzellen wurden primär die großen Atemwege beschrieben, sodass noch nicht abschließend eine Beteiligung der pathologischen Mukus Hypersekretion an der peripheren Atemwegsobstruktion geklärt werden konnte [8].

Weitere wichtige inflammatorische Veränderungen der Atemwege bei der COPD werden durch neutrophile und eosinophile Granulozyten verursacht. Neutrophile Granulozyten sind ein entscheidender Faktor in der angeborenen Immunabwehr der Atemwege gegen Pathogene. Die Besiedlung durch Bakterien im Bronchialsystem erkrankter Personen führt zu einer vermehrten Migration dieser Abwehrzellen in die Lunge. Wenn Neutrophile aufgrund rezidivierender Infektionen in der Lunge persistieren, ist es möglich, dass sie zu einer Aufrechterhaltung der lokalen Entzündungsprozesse führen. Vermutlich ist die Neutrophilie ein Indikator für eine schlechtere Prognose der COPD [9,10].

Eosinophile Granulozyten werden durch inflammatorische Stimuli in die Lunge rekrutiert, wo sie Chemokine, Cytokine und zytotoxische Produkte im Rahmen der Immunantwort ausscheiden [11]. Die genaue Rolle der eosinophilen Inflammation in der COPD ist noch nicht endgültig verstanden. Zuletzt ist die Eosinophilie vermehrt als prädiktiver Marker für ein verbessertes Ansprechen auf Kortikosteroide bei der COPD in den Fokus gerückt [12–14]. Das Ansprechen auf inhalative Kortikosteroide, zusätzlich zu einer Kombination aus langwirksamen Anticholinergika und langwirksamen Beta2-Sympathomimetika, steigt mit der Eosinophilenzahl [15,16]. Inwieweit die Eosinophilie als prädiktiver Marker für zukünftige COPD Exazerbationen verwendet werden kann, ist noch nicht abschließend geklärt [17].

Zur Bestätigung der klinischen Verdachtsdiagnose einer COPD sollte anhand einer Spirometrie eine obstruktive Ventilationsstörung nachgewiesen werden. Diese wird durch einen erniedrigten Tiffeneau Index ($<0,7$ oder lower limit of normal) gestellt. Hierbei wird

die Einsekundenkapazität in Relation zur forcierten expiratorischen Vitalkapazität gesetzt. Die Einsekundenkapazität beschreibt den Obstruktionsgrad und wird als Parameter für Verlaufskontrollen hinzugezogen. Durch eine Bodyplethysmographie werden zahlreiche weitere Parameter wie das Residualvolumen oder die totale Lungenkapazität bestimmt. Wenn sich bei einem fortgeschrittenen Lungenemphysem das Residualvolumen als Folge der Überblähung erhöht, sinkt die forcierte Vitalkapazität. Die spezifischen Atemwegswiderstände werden ebenfalls bestimmt und stellen mit arbeitsunabhängige Parameter dar [18].

Die medikamentöse Therapie wird nicht mehr nur am Grad der Obstruktion ausgerichtet. In den letzten Jahren hat sich ein multimodaler Ansatz entwickelt, der einen stärkeren Fokus auf die Symptomlast und das Exazerbationsrisiko legt [19,20]. Sie helfen, die Erkrankung patientenorientiert und risikoadaptiert einzuschätzen [21,22]. Die Symptomlast wird durch international standardisierte Fragebögen wie den Modified Medical Research Council (mmRC) Fragebogen, COPD Assessment Test (CAT Score), Saint George´s Respiratory Questionnaire (SGRQ), bestimmt.

Die für die COPD pathognomonisch reduzierte Lungenfunktion ist nicht vollständig reversibel. Die absolute Nikotinkarenz ist die einzige Intervention, die nachweislich den Progress der COPD verhindert, das Überleben verlängert und die Morbidität reduziert [23].

Die medikamentöse Therapie der COPD wird im Wesentlichen inhalativ appliziert, da sie dadurch in geringerer Dosis gegeben werden kann und somit systemische Nebenwirkungen reduziert werden. Sie wirkt primär symptomatisch, reduziert das Exazerbationsrisiko und verbessert die Belastbarkeit [24–27]. Die hauptsächlich verwendeten Substanzklassen sind die langwirksamen inhalativen Bronchodilatoren. Hierzu zählen langwirksame Anticholinergika und langwirksame Beta2-Sympathomimetika. Die Kombination der beiden Substanzklassen wird bei fortgeschrittenen Risikogruppen der COPD empfohlen [25,26,28]. Kurzwirksame Bronchodilatoren können in Notfallsituationen eingesetzt werden. Inhalative Kortikosteroide sollten in Kombination mit einem langwirksamen Beta2-Sympathomimetikum und im Falle einer peripheren Eosinophilie verwendet werden. Durch die regelmäßige Applikation von inhalativen Kortikosteroiden erhöht sich das Pneumonierisiko [29]. Zuletzt konnte gezeigt werden, dass die Triple Therapie aus langwirksamen Anticholinergika und langwirksamen Beta2-Sympathomimetika und inhalativen Kortikosteroiden die Exazerbationsrate reduzieren kann [16,24]. Roflumilast gehört

zu den Phosphodiesterase-4 Hemmern und wird in den fortgeschrittenen Stadien der COPD mit häufigen Exazerbationen verwendet [30].

Trotz optimaler pharmakologischer Therapie ist oftmals nur eine leichte Besserung der Symptome zu erreichen. Einen weiteren wichtigen Stellenwert im Management der COPD haben die pneumologische Rehabilitation, physiotherapeutische Atemtherapie, Sekretmanagement und die Ernährung [31–33]. Zudem werden als Präventionsmaßnahme Impfungen gegen Influenza, Pneumokokken, Pertussis und SARS-CoV-2 empfohlen [34–37].

Für das fortgeschrittene Emphysem stellt die endoskopische Lungenvolumenreduktion mit Ventilen eine interventionelle Therapieoption für eine streng selektionierte Patientengruppe dar. Es werden Einwegventile in die Segmente eines Lungenlappens implantiert, die ein Ausströmen der Luft nur in der Expiration ermöglichen und sich in der Inspiration verschließen. Der okkludierte Lungenlappen bildet eine nachgeschaltete Atelektase aus, die zu einer Reduktion des Lungenvolumens führt. Hierdurch kommt es zu einer Verbesserung der Atemmechanik, zu einer Verbesserung der Lungenfunktion, der körperlichen Belastbarkeit und der Lebensqualität. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in mehreren randomisierten Studien nachgewiesen [38–45].

Entscheidend für den Therapieerfolg ist eine vorherige sorgfältige und detaillierte Evaluation der Patientengruppe.

Für die Abklärung vor einer Lungenvolumenreduktion ist eine dünn-schichtige Computertomographie (CT) des Thorax ohne Kontrastmittel erforderlich, da hiermit zum einen relevante Pathologien, wie beispielsweise Bronchiektasen oder pulmonale Rundherde, ausgeschlossen werden und zum anderen das Lungenemphysem besser charakterisiert werden kann. Mit einer Software basierten Analyse der CT Thorax wird mit einer Volumetrie der Emphysemanteil der einzelnen Lungenlappen quantifiziert [46]. Außerdem kann das Verteilungsmuster des Lungenemphysems in der Lunge bestimmt werden. Im Grunde wird zwischen einem homogenen also gleichmäßig verteilten Lungenemphysem oder einem heterogenen Lungenemphysem unterschieden. Es ist das Ziel, den Lungenlappen mit den stärksten emphysematösen Veränderungen zu identifizieren (sogenannter Ziellappen). Zur Emphysemquantifizierung wird zunächst mit einer Software basierten Analyse die Anzahl der Voxel bestimmt, die unter dem Grenzwert von -900 bzw. -950 Hounsfield Einheiten liegen. Der Emphysem Score eines Lungenlappens entspricht dem

Verhältnis dieser errechneten Voxel im Vergleich zu den Gesamtvoxel des Lappens [47]. Der Heterogeneity Index beschreibt den Heterogenitätsgrad des Lungenemphysems und wird aus der Differenz der Emphysemscores der Oberlappen und Unterlappen der Lunge berechnet. Der Mittellappen wird aufgrund seiner geringen Größe nicht betrachtet [48]. Liegt der Heterogeneity Index $<12\text{--}15\%$ kann von einem homogenen Lungenemphysem ausgegangen werden [48–50].

Die Perfusions-/Ventilationsszintigraphie ist ein weiterer Bestandteil des Evaluationsverfahrens. Der routinemäßige Einsatz wird im Moment noch diskutiert. Studiendaten deuten darauf hin, dass eine erhöhte Perfusion des angrenzenden Nachbarlappens mit einer deutlicheren Verbesserung des 6-Minuten-Gehtests in der Dreimonatskontrolle einhergeht [50].

Ein besonderer Fokus liegt auf dem Ausschluss einer Kollateralventilation zwischen dem Ziellappen und dem Nachbarlappen [49]. In der klinischen Routine haben sich hierfür zwei Methoden etabliert. Die direkte Bestimmung einer Kollateralventilation kann bronchoskopisch mit der Chartis Konsole (Pulmonx, USA) gemessen werden. Eine andere Möglichkeit ist die Ermittlung der Fissurenintegrität durch einen Fissure Completeness Score. Hierbei wird die Fissurenintegrität mit einer Software anhand von Daten einer dünn-schichtigen CT Thorax ermittelt. Je höher der für die Fissurenintegrität errechnete Wert ist, desto unwahrscheinlicher wird eine Kollateralventilation. Die genauen Grenzwerte sind noch nicht abschließend geklärt. In zahlreichen Studien wurde als Grenzwert der Fissurenintegrität zum Ausschluss einer Kollateralventilation ein Wert von $>90\%$ gewählt. Jedoch ergaben die Daten dieser Studien auch, dass in vielen Fällen bei einer Fissurenintegrität von $>90\%$ eine Kollateralventilation vorhanden ist [40,42,49,51,52]. In einer weiteren Studie, bei der eine Lungenvolumenreduktion mit Ventiltherapie allein auf der Fissurenintegrität basierend durchgeführt wurde und sich ein gutes Therapieansprechen nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion mit Ventilen nachweisen ließ, lag die verwendete mediane Fissurenintegrität bei $97,8\%$ [40].

Eine weitere Studie empfahl als diagnostischen Algorithmus bei einer Fissurenintegrität $<80\%$ keine weitere Abklärung der Kollateralventilation durchzuführen. Bei einer Fissurenintegrität von $>95\%$ sei eine Ventiltherapie ohne vorherige Chartismessung möglich und bei einer Fissurenintegrität zwischen 80% und 95% zur weiteren Evaluation eine Chartismessung durchzuführen [53]. Dieser Ansatz beachtet jedoch nicht die anatomischen Unterschiede zwischen der rechten und linken Lunge. In der linken Lunge werden

der Oberlappen und Unterlappen nur durch die linke Fissura obliqua unterteilt, wohingegen in der rechten Lunge die rechte Fissura obliqua und die Fissura horizontalis die Lungenlappen begrenzen. Eine Studie von Koster et al. zeigte, dass für die rechte und linke Fissura obliqua unterschiedliche Grenzwerte zur Definierung der Fissurenintegrität verwendet werden sollten [54]. Bei einer Fissurenintegrität $<80\%$ für die linke Fissura obliqua und $<90\%$ rechte Fissura obliqua kann von dem Vorhandensein einer Kollateralventilation ausgegangen werden. Bei einer Fissurenintegrität von $>95\%$ hingegen ist eine Kollateralventilation ausgeschlossen, sodass keine Chartismessung mehr erfolgen muss. Für alle intermediären Befunde und bei der rechten Oberlappenfissur, bestehend aus der Fissura horizontalis und einem Teil der rechten Fissura obliqua, sollte immer eine Chartismessung erfolgen [54].

Die direkte Bestimmung der Kollateralventilation erfolgt durch eine Chartismessung während einer Bronchoskopie. Hierfür wird ein Messkatheter in den zu untersuchenden Lungenlappenbronchus eingebracht. Der Lappen wird mit einem an der Katheterspitze aufblasbaren Ballon okkludiert. Mit einer an den Katheter angeschlossenen Konsole wird dann der Verlauf des Luftstroms (Spitzenfluss) und der Druck (Widerstand) hinter dem Ballon gemessen. Der Widerstand wird aus dem Quotienten von Spitzenfluss und Inspirationsdruck berechnet [55]. Es wurden insgesamt vier Chartis Phänotypen beschrieben: CV positiv, CV negativ, Low Flow, Low Plateau [56]. Im Falle einer vorhandenen Kollateralventilation (CV positiv) zeigt sich ein kontinuierlich hoher Spitzenfluss und der Widerstand bleibt niedrig. Ein Nichtvorhandensein einer Kollateralventilation bzw. eine intakte Fissur wird als CV negativer Phänotyp bezeichnet. Dieser ist durch einen stetigen Abfall des Spitzenflusses und einen gleichzeitigen Anstieg des Widerstands klassifiziert. Bei dem Low Flow Phänotypen (auch „Collapse Phenotype“ genannt) lässt sich am ehesten aufgrund von Kollapsphänomenen in den distalen Lungenlappen ein sofortiger Abfall des Spitzenflusses mit gleichzeitigem Anstieg des Widerstands nachweisen. Der Low Plateau erscheint wie ein intermediärer Phänotyp zwischen dem CV negativen und CV positiven Phänotypen. Initial kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall des Spitzenflusses und simultanem Anstieg der Widerstandskurve. Anders als beim CV negativen Phänotypen stabilisiert sich der Spitzenfluss auf einem niedrigen Niveau (Expiratory flow von 20–50% des Ausgangsniveaus) und fällt nicht weiter ab. Der Widerstand stagniert auf einem leicht bis mittelgradig erhöhten Niveau.

CV positiv und CV negativ erlauben eine eindeutige Aussage über die Kollateralventilation bzw. die Fissurenintegrität, wohingegen die klinische Relevanz von Low Flow und Low Plateau noch nicht abschließend geklärt ist. Konkret bedeutet dies, dass im Falle eines CV negativen Befundes prinzipiell eine Ventiltherapie möglich ist, während bei einem CV positiven Status eine Ventilimplantation nicht indiziert ist [57].

Eine Kombination aus Fissurenintegrität und Chartismessung ist präziser, um eine Kollateralventilation auszuschließen, und führt zu höheren Ansprechraten nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion mit Ventilen [53].

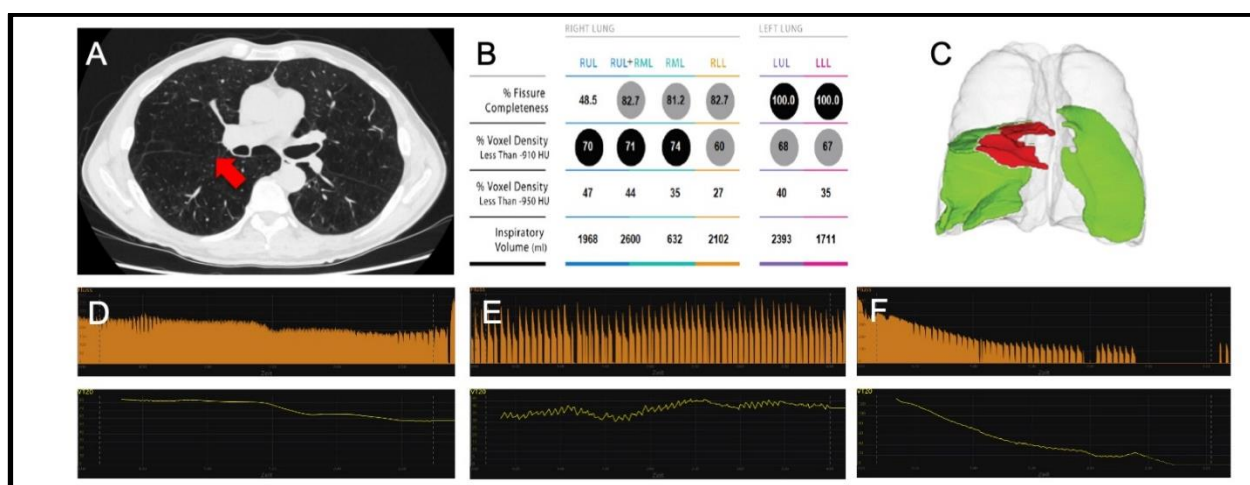


Abbildung 1

Abbildung 1 A. Patientenbeispiel mit einer Computertomographie (CT) Thorax ohne Kontrastmittel B. Software gestützte Fissurenintegritätswerte, Emphysemscore und Volumetriemessungen der einzelnen Lungenlappen C. Graphische Darstellung der Fissuren (grün) und Fissurendefekte (rot) D. Chartis Messergebnis für die rechte Fissura horizontalis = Kollateralventilation (CV) positiv E. Chartis Messergebnis für die rechte Fissura obliqua = CV positiv F. Chartis Messergebnis für die linke Fissura obliqua = CV negativ. In der CT Thorax (roter Pfeil) (A) und der dazugehörigen Fissurenintegritätswerte zeigen sich Fissurendefekte für die rechte Lunge (B und C). Passend hierzu ergibt die Chartis Messung für die rechte Lunge (D und E) den Nachweis einer CV und das Fehlen einer CV für die linke Lunge (F). Eigene Abbildung.

Bis heute ist unklar welche Auswirkungen der Beatmungsmodus während der Chartisuntersuchung auf das Chartismessergebnis hat. Im klinischen Alltag wird die Chartismessung in Spontanatmung oder in Hochfrequenz Jet Ventilation durchgeführt. Die Hochfrequenz Jet Ventilation ist ein Beatmungsmodus, bei dem ein Luftstrahl über eine Düse mit hohem Druck (0,3–3 Bar) und einer sehr hohen Frequenz (120 und 600/Min) in die Atemwege gegeben wird. Hierbei werden sehr kleine Tidalvolumina von 1–3 ml/kg Körpergewicht verwendet [58]. Dies ermöglicht eine sichere Beatmung und ein nahezu bewegungsfreies Bronchialsystem [59]. Mit zunehmend komplexeren bronchoskopischen Interventionen hat der Stellenwert der Hochfrequenz Jet Ventilation stark zugenommen. So werden zunehmend Stentimplantationen und Dilatationen von Stenosen mit fiberoptischen flexiblen oder starren Bronchoskopen durchgeführt [58]. Zudem spielt bei Bronchoskopien, bei denen eine Chartismessung durchgeführt wird, das Zusammenwirken aus Sedierung und Beatmung eine wichtige Rolle [59–61]. Die Auswirkungen des Beatmungsmodus auf das Chartismessergebnis sind bisher noch ungeklärt. Die folgende Analyse beschäftigt sich mit dieser Fragestellung und betrachtet Chartismessergebnisse, die zuerst in Spontanatmung und danach in Hochfrequenz Jet Ventilation erfolgten.

2 Methodik

Für die Studie zur Klärung der Auswirkungen des Beatmungsmodus auf das Chartismesergebnis wurden retrospektiv Daten aus einer monozentrischen Studie analysiert. Die Daten kamen aus einer unverblindeten, prospektiven klinischen Studie, die an der Klinik für Infektiologie und Pneumologie – Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wird. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité genehmigt (EA2/149/17 und EA1/136/13).

In die Studie wurden alle Patient*innen mit einem fortgeschrittenen Lungenemphysem eingeschlossen, die an der Charité Universitätsmedizin eine Evaluation für eine Lungenvolumenreduktionstherapie erhalten hatten. Diese Patientengruppe erhielt eine Chartismessung in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation sowie eine CT basierte Analyse der Fissurenintegrität. Um für eine Lungenvolumenreduktionstherapie evaluiert zu werden, mussten folgende Einschlusskriterien erfüllt sein:

- fortgeschrittenes Lungenemphysem mit einer Einsekundenkapazität <45% und einem Residualvolumen von >150%
- Optimale medikamentöse Therapie
- Nikotinkarenz von mindestens sechs Monaten (zum Nachweis des Nicht-raucherstatus war ein Carboxyhämoglobin im Blut <2% erforderlich)
- Aktuelle CT Thorax ohne Kontrastmittel
- Dyspnoe maßgeblich pulmonaler Genese
- Einwilligungserklärung

Ausschlusskriterien waren:

- eine pulmonalarterielle Hypertonie (Echokardiographisch nachgewiesener systolischer pulmonalarterieller Druck >50 mmHg)
- eine relevante ventilatorische Insuffizienz mit Hyperkapnie (>55 mmHg).

Für die CT basierte Analyse der Fissurenintegrität war eine Dünnschicht CT des Thorax ohne Kontrastmittel und eine Software gestützte Quantifizierung der Fissurenintegrität (StratX, Pulmonx Inc., Redwood City, CA, USA) erforderlich. Fissuren mit einem Grenzwert >95% wurden als intakt und Fissuren mit einem Grenzwert <80% als inkomplett (offen) gewertet. Bei Werten, die zwischen 80% und 95 % lagen, wurde das Ergebnis als nicht konklusiv eingestuft.

Es folgte eine flexible Bronchoskopie mit Chartismessung zur Evaluation der Kollateralventilation. Zur Sedierung wurden Midazolam und Propofol intravenös verabreicht. Die

Sicherung des Atemweges wurde mit einem Spiraltubus (Teleflex, Fa. Rüscher, USA), mit einem Innendurchmesser von 7,5 mm, durchgeführt. Die Bronchoskopie wurde in Spontanatmung durchgeführt. Sofern erforderlich, wurde Sauerstoff über das zweite Lumen des Tubus appliziert. In der linken Lunge trennt die Fissura obliqua den Oberlappen vom Unterlappen. Die linke Fissura obliqua wurde über den linken Oberlappenbronchus gemessen. In der rechten Lunge wird die Oberlappenfissur durch die Fissura horizontalis und Fissura obliqua gebildet. Hierbei separiert die Fissura horizontalis den Oberlappen vom Mittellappen und die Fissura obliqua den Oberlappen vom Unterlappen. Die Kollateralventilation der rechten Oberlappenfissur wurde über den rechten Oberlappenbronchus und die der rechten Fissura obliqua über den rechten Unterlappenbronchus analysiert. Der linke Unterlappenbronchus wurde nicht zur Bestimmung der linken Fissura obliqua verwendet, da es bei Messungen des Unterlappens vermehrt zu Kollapsphänomenen (sog. Low Flow Phänotyp) bei der Chartismessung kommt. Der Mittellappen wurde aufgrund seiner geringen Größe und der damit begrenzten Relevanz bei der Lungenvolumenreduktion nicht berücksichtigt. Alle Chartismessungen wurden zuerst in Spontanatmung und anschließend in Hochfrequenz Jet Ventilation (Acutronic Medical Systems, Monsoon III Jet Ventilator, Schweiz; Frequenz 150/Min, Plateaudruck 1.5 Bar, Atemwegsdruck 35mbar) durchgeführt. Die Chartismessungen wurden anhand der oben beschriebenen, bekannten Chartisphänotypen klassifiziert [56].

Die jeweiligen Chartismessungen in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation wurden mit Kreuztabellen analysiert. Sie wurden dann mit den Fissurenintegritäten der gemessenen Lappen verglichen. Hierfür wurden ebenfalls Kreuztabellen verwendet. Die Übereinstimmungsrate zwischen den Chartismessergebnissen in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation wurde über den Kappa-Koeffizienten nach Cohen (κ) beschrieben. Eine Grenzwertanalyse der Fissurenintegrität wurde mit Receiver Operating Curves (ROC) durchgeführt. Dabei wurde die Abhängigkeit zwischen der Fissurenintegrität und konklusiven Chartismessergebnissen (CV+/CV-), also die Möglichkeit anhand der Fissurenintegrität ein konklusives Chartismessergebnis vorherzusagen, untersucht. Die statistische Analyse wurde mit SPSS Statistics Version 26 (IBM, Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Die Daten wurden als Mittelwert +/- Standardabweichung angegeben. Ein p-Wert $<0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

Der hier präsentierte Absatz beinhaltet eine Zusammenfassung der Ergebnisse, die von Saccomanno et al. 2022 publiziert wurden (s. auch Druckexemplar der Publikation).

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Patienten Charakteristika

Weiblich/Männlich	53 / 49
Alter (Jahre)	63,9 ± 6,9
FEV1 (L)	0,81 ± 0,31
FEV1 (%)	30,5 ± 9,3
RV (L)	5,0 ± 1,2
RV (%)	226,6 ± 45,9
DLCO (%)	30,2 ± 11,6
6MWT (M)	254 ± 102

FEV1= Einsekundenkapazität, L = Liter, RV = Residualvolumen, DLCO = Diffusionskapazität, 6MWT = 6-Minuten Gehstest, M = Meter. Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022.

Es wurden insgesamt 497 Chartismessungen von 102 Patient*innen ausgewertet. Die Chartis Phänotypen ließen sich unter Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation gleichermaßen beobachten (s. Abbildung 2).

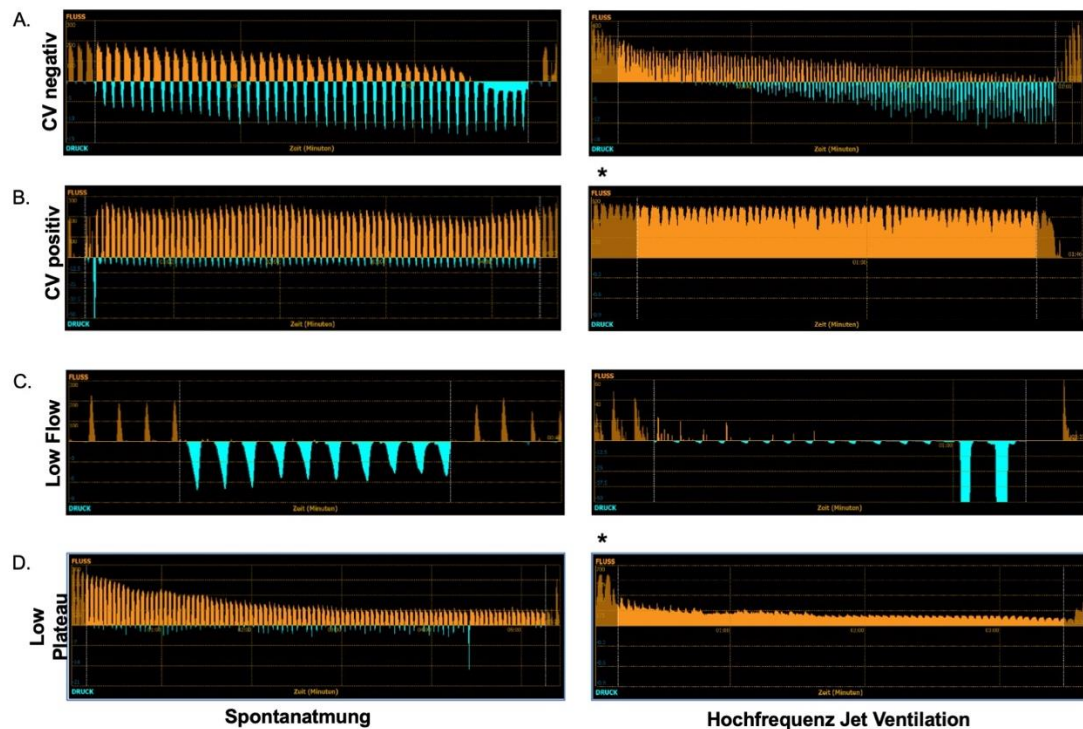


Abbildung 2

Abbildung 2. Beispiele für Chartis Phänotypen in Spontanatmung (linke Spalte) und Hochfrequenz Jet Ventilation (rechte Spalte). **A.** Kollateralventilation (CV) negativ: Abfall des Expirationsflusses unter 20% des Ausgangswertes. **B.** CV positiv: Kein Abfall des Expirationsflusses unter 50% des Ausgangswertes. **C.** Low Flow (Kollaps) Phänotyp: Unmittelbarer Abfall des Expirationsflusses auf Null innerhalb von 30 Sekunden. **D.** Low Plateau Phänotyp: Abfall des Expirationsflusses auf ein Plateau zwischen 20-50% (Abfall des Expirationsflusses auf 50-80% des Ausgangswertes). Orange Kurve: Expirationsfluss. Blaue Kurve: Inspirationsdruck. * zeigt einen kontinuierlichen Expirationsfluss ohne Inspirationsfluss, was nur bei Hochfrequenz Jet Ventilation beobachtet wird. Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022.

Das Auftreten der Chartis Phänotypen in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation in den untersuchten Lappen war ebenfalls vergleichbar. CV negativ trat häufiger im linken Oberlappen (59/99 Messungen in Spontanatmung und 58/99 Messungen in Hochfrequenz Jet Ventilation) auf. CV positiv zeigte sich häufiger im rechten Oberlappen (63/101 Messungen in Spontanatmung und 46/88 Messungen in Hochfrequenz Jet Ventilation). Low Flow wurde meist im rechten Unterlappen (37/52 Messungen in Spontanatmung und 29/42 Messungen in Hochfrequenz Jet Ventilation) beobachtet. Low Plateau war ein selten gemessener Phänotyp und trat in allen Lappen sporadisch auf (s. Abbildung 3).

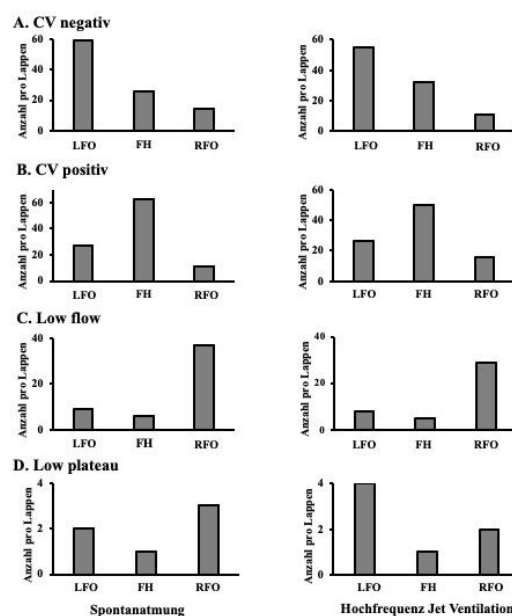


Abbildung 3

Abbildung 3. Verteilung der Chartis Phänotypen in Spontanatmung (linke Spalte) und Hochfrequenz Jet Ventilation (rechte Spalte) **A.** Kollateralventilation (CV) negativ: Häufigstes Vorkommen mit der linken Fissura obliqua (LFO) in beiden Beatmungsmodi **B.** CV positiv: Häufigste Assoziation mit der Fissura horizontalis (FH) in beiden Beatmungsmodi **C.** Low flow (Kollaps) Phänotyp: Vermehrtes Auftreten mit der rechten Fissura obliqua (RFO) in beiden Beatmungsmodi auf **D.** Low Plateau Phänotyp: Sporadisches Auftreten bei allen Fissuren in beiden Beatmungsmodi. Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022.

Gut übereinstimmende Chartismessergebnisse in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation wurden in allen Lappen und somit für alle Fissuren gefunden. Der Übereinstimmungsgrad wurde mit dem Kappa Koeffizienten nach Cohen (κ) für jede Fissur berechnet. Für die linke Fissura obliqua ergab sich ein κ von 0,744, für die rechte Fissura obliqua ein κ von 0,783 und für die rechte Oberlappenfissur ein κ von 0,744 (s. Abbildung 4).

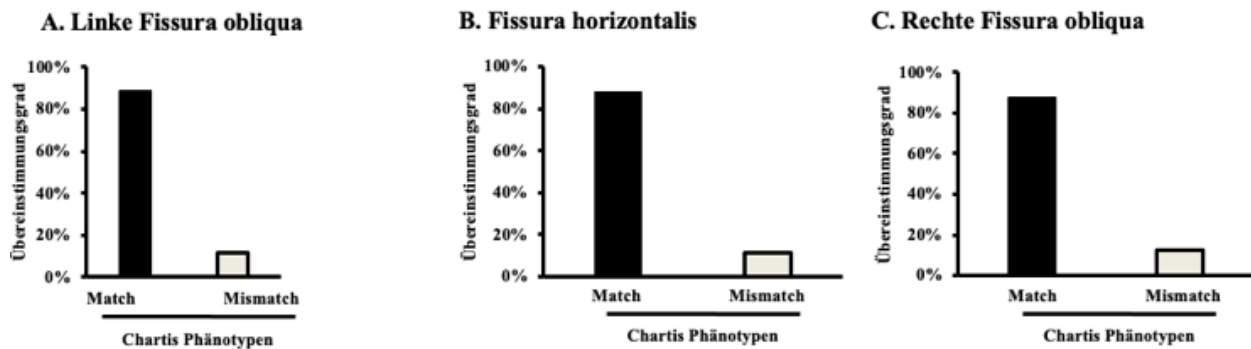


Abbildung 4

Abbildung 4. A. Linke Fissura obliqua B. Fissura horizontalis C. Rechte Fissura obliqua. Hohe Übereinstimmung bei Chartis Phänotypen in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation. Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022.

Die ROC Analyse der Fissurenintegritäten zeigte vergleichbare Werte in der Vorhersage der konklusiven Chartis Phänotypen (CV positiv und CV negativ) für beide Beatmungsmodi. Für die linke Fissura obliqua ergab sie eine AUC von 0,829 in Spontanatmung und von 0,838 in Hochfrequenz Jet Ventilation. Für die rechte Fissura obliqua ergab sich eine AUC 0,915 in Spontanatmung und von 0,883 in Hochfrequenz Jet Ventilation. Lediglich für die rechte Oberlappenfissur zeigte sich ein kleiner Vorteil für die Hochfrequenz Jet Ventilation (AUC von 0,781) im Vergleich zur Spontanatmung (AUC von 0,681) (s. Abbildung 5).

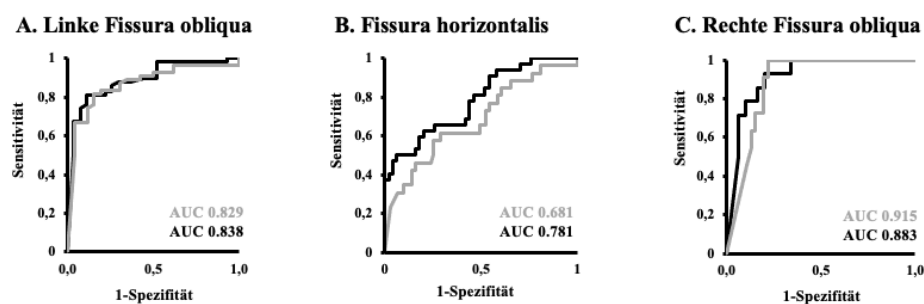


Abbildung 5

Abbildung 5. A. Linke Fissura obliqua. B. Fissura horizontalis. C. Rechte Fissura obliqua. Receiver Operating Characteristics (ROC) Kurven zeigen eine hohe Ähnlichkeit bei allen Fissuren. Dies bedeutet, dass mit hoher Wahrscheinlichkeit anhand der Fissurenintegrität die Phänotypen CV positiv und CV negativ in Spontanatmung (grau) und Hochfrequenz Jet Ventilation (schwarz) vorhergesagt werden können. AUC = Fläche unter der Kurve. Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022.

Für alle diskordanten Chartismessungen in Spontanatmung und der Hochfrequenz Jet Ventilation wurden die Fissurenintegritätswerte betrachtet. Es konnte keine Assoziation zwischen diskordanten Chartismessungen und der Fissurenintegrität festgestellt werden. Es wurden sowohl inkomplette, intermediäre und komplette Fissurenintegritätswerte mit den diskordanten Chartmessergebnissen beobachtet. Diskrepante Chartismessungen traten in allen Lappen mit vergleichbarer Häufigkeit auf (s. Tabelle 2)[62].

Tabelle 2: Chartis Mismatches

Fissur	Chartis Ergebnis Sp-A	Chartis Ergebnis HF-JV	FCS (%)
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	88,2%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	99,5%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	99,9%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	80,3%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	99,9%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	100,0%
Rechte Oberlappenfissur	CV-	CV+	88,9%
Rechte Oberlappenfissur	CV-	LF	25,1%
Rechte Oberlappenfissur	CV+	CV-	72,7%
Rechte Oberlappenfissur	LF	CV-	86,3%
Rechte Fissura obliqua	CV-	LF	99,9%
Rechte Fissura obliqua	CV-	CV+	91,3%
Rechte Fissura obliqua	LF	CV+	81,8%
Rechte Fissura obliqua	LF	CV-	97,4%
Rechte Fissura obliqua	CV+	LF	100,0%
Rechte Fissura obliqua	CV-	LF	100,0%
Rechte Fissura obliqua	LP	CV+	44,0%
Linke Fissura obliqua	CV-	CV+	98,3%
Linke Fissura obliqua	LF	CV+	84,1%
Linke Fissura obliqua	CV-	CV+	99,5%
Linke Fissura obliqua	CV-	LF	86,1%
Linke Fissura obliqua	CV+	CV-	94,3%
Linke Fissura obliqua	CV-	CV+	84,0%
Linke Fissura obliqua	LF	CV-	100,0%
Linke Fissura obliqua	CV-	CV+	92,8%
Linke Fissura obliqua	CV+	CV-	86,1%
Linke Fissura obliqua	CV+	LF	90,8%
Linke Fissura obliqua	CV+	CV-	33,8%
Linke Fissura obliqua	LF	CV-	91,8%
Linke Fissura obliqua	CV+	LP	81,6%

HF-JV = Hochfrequenz Jet Ventilation, Sp-A = Spontanatmung, FCS = Fissurenintegritätswert, CV+ = Kollaterale Ventilation vorhanden, CV- = Fehlen einer kollateralen Ventilation, LP = Low Plateau Phänotyp, LF = Low Flow Phänotyp. (Modifiziert nach Saccomanno et al. 2022).

4. Diskussion

Der für den Therapieerfolg einer endoskopischen Lungenvolumenreduktionstherapie entscheidende Faktor ist der Ausschluss einer Kollateralventilation vor Ventilimplantation. Hierfür haben sich die Chartismessung und die Software basierte Analyse der Fissurenintegrität als Routineuntersuchungen im klinischen Alltag etabliert [42,45,49,53,57,63].

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Studie ist die erste, die die Auswirkungen der Beatmungsmodalitäten während der Bronchoskopie auf das Chartismessergebnis untersucht. Es zeigte sich, dass die Beatmung in Spontanatmung oder Hochfrequenz Jet Ventilation keine Auswirkung auf das Chartismessergebnis hat. Die Verteilung der Chartisphänotypen in den untersuchten Lappen blieb in beiden Beatmungsmodi gleich. Eine hohe Übereinstimmung zwischen den Chartismessergebnissen in Spontanatmung und in Hochfrequenz Jet Ventilation wurde festgestellt. Die ROC Analysen brachten ähnliche hohe prädiktive Werte für die konklusiven Chartis Phänotypen (CV positiv und CV negativ) für die beiden Fissurae obliquae. Lediglich für die rechte Oberlappenfissur ergab sich ein Unterschied zwischen der AUC in Spontanatmung und Hochfrequenz Jet Ventilation. Die Ursache hierfür konnte in dieser Studie nicht abschließend geklärt werden, sodass weitere Erkenntnisse abzuwarten sind.

4.2 Interpretation der Ergebnisse

CV positiv tritt häufiger im rechten Oberlappen und CV negativ im linken Oberlappen auf. Die inkonklusiven Phänotypen (Low Flow und Low Plateau) stellen eine Herausforderung im klinischen Alltag dar, da in diesen Fällen keine sichere Aussage über die Kollateralventilation möglich ist. Der Low Flow (Kollaps) Phänotyp tritt häufiger in den Unterlappen auf. Die genaue Ursache ist noch nicht geklärt. Als mögliche Ursache für den Kollaps des untersuchten Bronchus beim Low Flow Phänotypen wird zum einen der plötzlich erhöhte Atemwegswiderstand nach Okklusion durch den Ballon diskutiert der zusammen mit durch das Emphysem verursachten Atemwegsinstabilität zu einem Atemwegskollaps führt. Andererseits könnte die anatomische Nähe der Unterlappen zum beweglichen Diaphragma eine Rolle. Möglicherweise führen bereits kleine Druckveränderungen in instabilen Atemwegen und der intraabdominelle Druck zu einem frühen Kollaps [64,65].

Low Plateau ist ein seltener Phänotyp, der keine Prädominanz für einen bestimmten Lappen hat. Beim Low Plateau zeigt sich initial ein Abfall des Expirationsflusses wie bei einem CV negativen Phänotypen. Der Expirationsfluss stabilisiert sich auf einem Plateau und fällt nicht weiter ab. Dies ist möglicherweise durch nachströmende Luft aus Mikrokollateralen zu erklären [56].

Aufgrund des häufigeren Auftretens des inkonklusiven Low Flow Phänotypen in den Unterlappen ist es sinnvoll die Chartismessungen zuerst in den beiden Oberlappen durchzuführen. Wenn dort ein nicht konklusives Messergebnis (Low Flow, Low Plateau) auftritt, empfiehlt sich für die linke Lunge eine Chartismessung des Unterlappens durchzuführen, um den Kollateralventilationstatus der linken Fissura obliqua zu bestimmen. Es zeigten sich in ca. 12,5% der Chartismessungen diskordante Messergebnisse bei allen Fissuren. Diese traten in allen untersuchten Lappen und mit allen Fissurenintegritätswerten auf. Die Ursache dieser diskordanten Chartisbefunde ist ungeklärt. Möglicherweise gab es Unterschiede in beiden Messungen, wie Husten, Pressatmung, Sedierungstiefe, endobronchiales Sekret, leicht abweichende Positionierungen des Chartis Ballons oder Veränderungen im Muskeltonus. Für eine präzise Analyse des Kollateralventilationsstatus empfiehlt sich im Ziellappen mindestens zwei Chartismessungen durchzuführen. Das Chartismessergebnis sollte immer in Korrelation mit der Fissurenintegrität gewertet werden [53]. Die Chartismessung ist eine technisch anspruchsvolle Untersuchung und viele intraprozedurale Faktoren können sie beeinflussen. Für optimale Untersuchungsbedingungen ist eine ausreichende Sedierung, suffiziente Analgesie und gutes Sekretmanagement entscheidend [66]. Das Ziel ist eine ausreichend tiefe Sedierung, so dass unkontrollierte Bewegungen und intraprozedurales Husten minimiert, gleichzeitig aber Apnoephasen vermieden werden. Die Sedierungstiefe bei Bronchoskopien in Spontanatmung ist normalerweise geringer. Ein Vorteil der Hochfrequenz Jet Ventilation ist hingegen, dass dieser kontrollierte Beatmungsmodus spontane Thoraxbewegungen reduziert und somit bessere Untersuchungsbedingungen ermöglicht [59].

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

Die Chartismessung ist eine anspruchsvolle Untersuchung und Emphysepatient*Innen sind ein kardiorespiratorisch stark kompromittiertes Kollektiv. Für verlässliche Chartismessergebnisse und Patientensicherheit ist die Wahl der Beatmungstechnik und der Sedierung von Bedeutung [58,67,68]. Eine retrospektive und prospektive Studie zeigten,

dass bei der Chartismessung unter Vollnarkose die Untersuchungszeit im Vergleich zu Chartismessung in Sedierung signifikant verkürzt werden konnte. Die längere Untersuchungsdauer ist durch vermehrtes Husten und Pressatmung, sowie eine höhere Sekretlast und Atemwegsödeme oder leichte Verletzung der Bronchien zu erklären. Diese führen zu mehr Chartismessungen pro Lappen, erschweren die Katheterpositionierung oder verursachen eine Obstruktion des Katheterlumens, die das Messergebnis beeinflusst. Ein Unterschied im Therapieansprechen nach Ventilimplantation wurde nicht nachgewiesen. [60,61].

Studien die Beatmungstechniken während der Bronchoskopie untersuchten gibt es nicht. Diese Studie untersuchte als erste die Auswirkungen der Beatmung auf das Chartismessergebnis. Sie reiht sich somit in eine Gruppe von Studien ein, die versuchen den idealen Untersuchungsalgorithmus und optimale Untersuchungsbedingungen zur Abklärung der kollateralen Ventilation zu eruieren [53,60,61,64].

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

Limitationen dieser Studie sind möglicherweise das retrospektive Studiendesign und die fehlenden funktionellen Daten. Es wurde jedoch eine große Teilnehmer*Innenzahl in diese Studie eingeschlossen und die Unterschiede zwischen den beiden Beatmungsmodi auf das Chartismessergebnis waren gering, sodass der zusätzliche Informationsgewinn durch Funktionsdaten nur minimal wäre.

5. Schlussfolgerungen

Chartismessungen sind eine sichere, reproduzierbare und etablierte Methode, um die Kollateralventilation zwischen benachbarten Lungenlappen zu evaluieren. Diese Arbeit zeigt, dass der Beatmungsmodus keine Auswirkung auf das Chartismessergebnis hat, jedoch bei ca. 12,5 % der Messungen ein diskordanter Befund zu erwarten ist. Deswegen sollte ein potentieller Ziellappen mindestens zweimal gemessen werden und eine Therapieentscheidung immer in Berücksichtigung der Fissurenintegrität getroffen werden. Der Beatmungsmodus ist primär an den kardiorespiratorischen Status während einer Bronchoskopie anzupassen.

Literaturverzeichnis

1. Soriano JB, Kendrick PJ, Paulson KR, Gupta V, Abrams EM, Adedoyin RA, Adhikari TB, Advani SM, Agrawal A, Ahmadian E, Alahdab F, Aljunid SM, Altirkawi KA, Alvis-Guzman N, Anber NH, Andrei CL, Anjomshoa M, Ansari F, Antó JM, Arabloo J, Athari SM, Athari SS, Awoke N, Badawi A, Banoub JAM, Bennett DA, Bensenor IM, Berfield KSS, Bernstein RS, Bhattacharyya K, Bijani A, Brauer M, Bukhman G, Butt ZA, Cámara LA, Car J, Carrero JJ, Carvalho F, Castañeda-Orjuela CA, Choi JYJ, Christopher DJ, Cohen AJ, Dandona L, Dandona R, Dang AK, Daryani A, de Courten B, Demeke FM, Demoz GT, De Neve JW, Desai R, Dharmaratne SD, Diaz D, Douiri A, Driscoll TR, Duken EE, Eftekhari A, Elkout H, Endries AY, Fadhil I, Faro A, Farzadfar F, Fernandes E, Filip I, Fischer F, Foroutan M, Garcia-Gordillo MA, Gebre AK, Gebremedhin KB, Gebremeskel GG, Gezae KE, Ghoshal AG, Gill PS, Gillum RF, Goudarzi H, Guo Y, Gupta R, Hailu GB, Hasanzadeh A, Hassen HY, Hay SI, Hoang CL, Hole MK, Horita N, Hosgood HD, Hostiuc M, Househ M, Ilesanmi OS, Ilic MD, Irvani SSN, Islam SMS, Jakovljevic M, Jamal AA, Jha RP, Jonas JB, Kabir Z, Kasaeian A, Kasahun GG, Kassa GM, Kefale AT, Kengne AP, Khader YS, Khafaie MA, Khan EA, Khan J, Khubchandani J, Kim YE, Kim YJ, Kisa S, Kisa A, Knibbs LD, Komaki H, Koul PA, Koyanagi A, Kumar GA, Lan Q, Lasrado S, Lauriola P, La Vecchia C, Le TT, Leigh J, Levi M, Li S, Lopez AD, Lotufo PA, Madotto F, Mahotra NB, Majdan M, Majeed A, Malekzadeh R, Mamun AA, Manafi N, Manafi F, Mantovani LG, Meharie BG, Meles HG, Meles GG, Menezes RG, Mestrovic T, Miller TR, Mini G, Mirrakhimov EM, Moazen B, Mohammad KA, Mohammed S, Mohebi F, Mokdad AH, Molokhia M, Monasta L, Moradi M, Moradi G, Morawska L, Mousavi SM, Musa KI, Mustafa G, Naderi M, Naghavi M, Naik G, Nair S, Nangia V, Nansseu JR, Nazari J, Ndwandwe DE, Negoi RI, Nguyen TH, Nguyen CT, Nguyen HLT, Nixon MR, Ofori-Asenso R, Ogbo FA, Olagunju AT, Olagunju TO, Oren E, Ortiz JR, Owolabi MO, P A M, Pakhale S, Pana A, Panda-Jonas S, Park EK, Pham HQ, Postma MJ, Pourjafar H, Poustchi H, Radfar A, Rafiei A, Rahim F, Rahman MHU, Rahman MA, Rawaf S, Rawaf DL, Rawal L, Reiner Jr. RC, Reitsma MB, Roeber L, Ronfani L, Roro EM, Roshandel G, Rudd KE, Sabde YD, Sabour S, Saddik B, Safari S, Saleem K, Samy AM, Santric-Milicevic MM, Sao Jose BP, Sartorius B, Satpathy M, Savic M, Sawhney M, Sepanlou SG, Shaikh MA, Sheikh A, Shigematsu M, Shirkoohi R, Si S, Siabani S, Singh V, Singh JA, Soljak M, Somayaji R, Soofi M, Soyiri IN, Tefera YM, Temsah MH, Tesfay BE, Thakur JS, Toma AT, Tortajada-Girbés M, Tran KB, Tran BX, Tudor Car L, Ullah I, Vacante M, Valdez PR, van Boven JFM,

- Vasankari TJ, Veisani Y, Violante FS, Wagner GR, Westerman R, Wolfe CDA, Wondaf-rash DZ, Wondmieneh AB, Yonemoto N, Yoon SJ, Zaidi Z, Zamani M, Zar HJ, Zhang Y, Vos T. Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 Jun 1;8(6):585–96.
2. 2021 GOLD Reports [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. [cited 2021 Nov 14].
 3. Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, Soto-Quiros ME, Avila L, Lasky-Su J, Stidley C, Melén E, Söderhäll C, Hallberg J, Kull I, Kere J, Svartengren M, Pershagen G, Wickman M, Lange C, Demeo DL, Hersh CP, Klanderman BJ, Raby BA, Sparrow D, Shapiro SD, Silverman EK, Litonjua AA, Weiss ST, Celedón JC. MMP12, Lung Function, and COPD in High-Risk Populations. *N Engl J Med*. 2009 Dec 31;361(27):2599–608.
 4. Dunlea DM, Fee LT, McEnery T, McElvaney NG, Reeves EP. The impact of alpha-1 antitrypsin augmentation therapy on neutrophil-driven respiratory disease in deficient individuals. *J Inflamm Res*. 2018;11:123–34.
 5. Strnad P, McElvaney NG, Lomas DA. Alpha(1)-Antitrypsin Deficiency. *N Engl J Med*. 2020 Apr 9;382(15):1443–55.
 6. Barnes PJ. Inflammatory endotypes in COPD. *Allergy*. 2019 Jul 1;74(7):1249–56.
 7. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, Woods R, Elliott WM, Buzatu L, Cherniack RM, Rogers RM, Sciurba FC, Coxson HO, Paré PD. The Nature of Small-Airway Obstruction in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2004 Jun 24;350(26):2645–53.
 8. MacNee W. Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(4):258–66; discussion 290-291.
 9. Liu J, Pang Z, Wang G, Guan X, Fang K, Wang Z, Wang F. Advanced Role of Neutrophils in Common Respiratory Diseases. *J Immunol Res*. 2017;2017:6710278.
 10. Wang Y, Xu J, Meng Y, Adcock IM, Yao X. Role of inflammatory cells in airway remodeling in COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:3341–8.
 11. Tashkin DP, Wechsler ME. Role of eosinophils in airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018;13:335–49.
 12. Papi A, Kostikas K, Wedzicha JA, Vogelmeier CF, Roche N, Shen S, Banerji D, Fogel R, Patalano F, Chapman KR. Dual Bronchodilation Response by Exacerbation History and Eosinophilia in the FLAME Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1223–6.

13. Vestbo J, Vogelmeier CF, Small M, Siddall J, Fogel R, Kostikas K. Inhaled corticosteroid use by exacerbations and eosinophils: a real-world COPD population. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:853–61.
14. Singh D, Kolsum U, Brightling CE, Locantore N, Agustí A, Tal-Singer R. Eosinophilic inflammation in COPD: prevalence and clinical characteristics. *Eur Respir J*. 2014 Dec 1;44(6):1697.
15. Suissa S, Dell’Aniello S, Ernst P. Comparative effectiveness of LABA-ICS versus LAMA as initial treatment in COPD targeted by blood eosinophils: a population-based cohort study. *Lancet Respir Med*. 2018 Nov;6(11):855–62.
16. Koarai A, Yamada M, Ichikawa T, Fujino N, Kawayama T, Sugiura H. Triple versus LAMA/LABA combination therapy for patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *Respiratory Research*. 2021 Jun 22;22(1):183.
17. Singh D, Wedzicha JA, Siddiqui S, de la Hoz A, Xue W, Magnussen H, Miravittles M, Chalmers JD, Calverley PMA. Blood eosinophils as a biomarker of future COPD exacerbation risk: pooled data from 11 clinical trials. *Respir Res*. 2020 Sep 17;21(1):240.
18. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée CP, Ewig S, Godnic-Cvar J, Hartl S, Herth F, Kardos P, Kenn K, Nowak D, Rabe KF, Studnicka M, Watz H, Welte T, Windisch W, Worth H. [Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2018 Apr;72(4):253–308.
19. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, Barnes PJ, Fabbri LM, Martinez FJ, Nishimura M, Stockley RA, Sin DD, Rodriguez-Roisin R. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Feb 15;187(4):347–65.
20. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, Celli BR, Chen R, Decramer M, Fabbri LM, Frith P, Halpin DMG, López Varela MV, Nishimura M, Roche N, Rodriguez-Roisin R, Sin DD, Singh D, Stockley R, Vestbo J, Wedzicha JA, Agustí A. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar 1;195(5):557–82.
21. Agustí A, Calverley PMA, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, MacNee W, Miller BE, Rennard S, Silverman EK, Tal-Singer R, Wouters E, Yates JC, Vestbo J. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010 Sep

10;11(1):122.

22. Haughney J, Gruffydd-Jones K, Roberts J, Lee AJ, Hardwell A, McGarvey L. The distribution of COPD in UK general practice using the new GOLD classification. *Eur Respir J*. 2014 Apr;43(4):993–1002.
23. Tønnesen P. Smoking cessation and COPD. *EUROPEAN RESPIRATORY REVIEW*. 2013 Mar 1;22(127):37.
24. Rabe KF, Martinez FJ, Ferguson GT, Wang C, Singh D, Wedzicha JA, Trivedi R, St. Rose E, Ballal S, McLaren J, Darken P, Aurivillius M, Reisner C, Dorinsky P. Triple Inhaled Therapy at Two Glucocorticoid Doses in Moderate-to-Very-Severe COPD. *N Engl J Med*. 2020 Jul 2;383(1):35–48.
25. Wedzicha JA, Banerji D, Chapman KR, Vestbo J, Roche N, Ayers RT, Thach C, Fogel R, Patalano F, Vogelmeier CF. Indacaterol-Glycopyrronium versus Salmeterol-Fluticasone for COPD. *N Engl J Med*. 2016 Jun 9;374(23):2222–34.
26. Lipson DA, Barnhart F, Brealey N, Brooks J, Criner GJ, Day NC, Dransfield MT, Halpin DMG, Han MK, Jones CE, Kilbride S, Lange P, Lomas DA, Martinez FJ, Singh D, Tabberer M, Wise RA, Pascoe SJ. Once-Daily Single-Inhaler Triple versus Dual Therapy in Patients with COPD. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1671–80.
27. O'Donnell DE, Flüge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, Make B, Magnussen H. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J*. 2004 Jun;23(6):832–40.
28. Cazzola M, Molimard M. The scientific rationale for combining long-acting beta2-agonists and muscarinic antagonists in COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2010 Aug;23(4):257–67.
29. Calverley PMA, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2007 Feb 22;356(8):775–89.
30. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009 Aug 29;374(9691):685–94.
31. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, Nici L, Rochester C, Hill K, Holland AE, Lareau SC, Man WDC, Pitta F, Sewell L, Raskin J, Bourbeau J, Crouch R, Franssen FME, Casaburi R, Vercoulen JH, Vogiatzis I, Gosselink R, Clini EM, Effing TW, Maltais F, van der Palen J, Troosters T, Janssen DJA, Collins E, Garcia-Aymerich J, Brooks D, Fahy BF, Puhan MA, Hoogendoorn M, Garrod R, Schols AMWJ, Carlin B, Benzo R, Meek

- P, Morgan M, Rutten-van Mülken MPMH, Ries AL, Make B, Goldstein RS, Dowson CA, Brozek JL, Donner CF, Wouters EFM. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Oct 15;188(8):e13-64.
32. Gastaldi AC, Paredi P, Talwar A, Meah S, Barnes PJ, Usmani OS. Oscillating Positive Expiratory Pressure on Respiratory Resistance in Chronic Obstructive Pulmonary Disease With a Small Amount of Secretion: A Randomized Clinical Trial. *Medicine [Internet]*. 2015;94(42).
33. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD000998.
34. Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S. Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest*. 2004 Jun;125(6):2011–20.
35. Blasi F, Bonanni P, Braido F, Gabutti G, Marchetti F, Centanni S. The unmet need for pertussis prevention in patients with chronic obstructive pulmonary disease in the Italian context. *Hum Vaccin Immunother*. 2020;16(2):340–8.
36. Jenkins VA, Savic M, Kandeil W. Pertussis in high-risk groups: an overview of the past quarter-century. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Nov 1;16(11):2609–17.
37. Dodt C, Pletz MW, Kolditz M. Prevention by vaccination of adult patients with pulmonary diseases. *Pneumologie (Berl)*. 2021 Jul 12;1–12.
38. Kemp SV, Slebos DJ, Kirk A, Kornaszewska M, Carron K, Ek L, Broman G, Hilderdal G, Mal H, Pison C, Briault A, Downer N, Darwiche K, Rao J, Hübner RH, Ruwwe-Glosenkamp C, Trosini-Desert V, Eberhardt R, Herth FJ, Derom E, Malfait T, Shah PL, Garner JL, Ten Hacken NH, Fallouh H, Leroy S, Marquette CH. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (TRANSFORM). *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 15;196(12):1535–43.
39. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, Sciurba FC, Shah PL, Wahidi MM, de Oliveira HG, Morrissey B, Cardoso PFG, Hays S, Majid A, Pastis NJ, Kopas L, Vollenweider M, McFadden PM, Machuzak M, Hsia DW, Sung A, Jarad N, Kornaszewska M, Hazelrigg S, Krishna G, Armstrong B, Shargill NS, Slebos DJ. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Nov 1;198(9):1151–64.

40. Li S, Wang G, Wang C, Gao X, Jin F, Yang H, Han B, Zhou R, Chen C, Chen L, Bai C, Shen H, Herth FJF, Zhong N. The REACH Trial: A Randomized Controlled Trial Assessing the Safety and Effectiveness of the Spiration® Valve System in the Treatment of Severe Emphysema. *Respiration*. 2019;97(5):416–27.
41. Criner GJ, Delage A, Voelker K, Hogarth DK, Majid A, Zgoda M, Lazarus DR, Casal R, Benzaquen SB, Holladay RC, Wellikoff A, Calero K, Rumbak MJ, Branca PR, Abu-Hijleh M, Mallea JM, Kalhan R, Sachdeva A, Kinsey CM, Lamb CR, Reed MF, Abouzgheib WB, Kaplan PV, Marrujo GX, Johnstone DW, Gasparri MG, Meade AA, Hergott CA, Reddy C, Mularski RA, Case AH, Makani SS, Shepherd RW, Chen B, Holt GE, Martel S. Improving Lung Function in Severe Heterogenous Emphysema with the Spiration Valve System (EMPROVE). A Multicenter, Open-Label Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 1;200(11):1354–62.
42. Herth FJF, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, Egan JJ, Gasparini S, Agusti C, Holmes-Higgin D, Ernst A. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012 Jun;39(6):1334–42.
43. Davey C, Zoumot Z, Jordan S, Carr DH, Polkey MI, Shah PL, Hopkinson NS. Bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves for patients with heterogeneous emphysema and intact interlobar fissures (the BeLieVeR-HiFi trial): study design and rationale. *Thorax*. 2014/03/24 ed. 2015 Mar;70(3):288–90.
44. Klooster K, ten Hacken NHT, Hartman JE, Kerstjens HAM, van Rikxoort EM, Slebos DJ. Endobronchial Valves for Emphysema without Interlobar Collateral Ventilation. *N Engl J Med*. 2015 Dec 9;373(24):2325–35.
45. Valipour A, Slebos DJ, Herth F, Darwiche K, Wagner M, Ficker JH, Petermann C, Hubner RH, Stanzel F, Eberhardt R. Endobronchial Valve Therapy in Patients with Homogeneous Emphysema. Results from the IMPACT Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Nov 1;194(9):1073–82.
46. Doellinger F, Theilig DC, Feldhaus F, Hubner RH. Bildgebung vor und nach endoskopischer Lungenvolumenreduktion. *Der Radiologe*. 2019 Apr 1;59(4):369–84.
47. Gevenois PA, de Maertelaer V, De Vuyst P, Zanen J, Yernault JC. Comparison of computed density and macroscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Aug 1;152(2):653–7.
48. Theilig DC, Huebner RH, Neumann K, Poellinger A, Doellinger F. Selecting Patients for Lobar Lung Volume Reduction Therapy: What Quantitative Computed Tomography Parameters Matter? *Rofo*. 2019 Jan;191(1):40–7.

49. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJF, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1233–44.
50. Thomsen C, Theilig D, Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Schreiter V, Schurmann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Hubner RH. Lung perfusion and emphysema distribution affect the outcome of endobronchial valve therapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1245–59.
51. Schuhmann M, Raffy P, Yin Y, Gompelmann D, Oguz I, Eberhardt R, Hornberg D, Heussel CP, Wood S, Herth FJF. Computed Tomography Predictors of Response to Endobronchial Valve Lung Reduction Treatment. Comparison with Chartis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 1;191(7):767–74.
52. Gompelmann D, Eberhardt R, Slebos DJ, Brown MS, Abtin F, Kim HJ, Holmes-Higgin D, Radhakrishnan S, Herth FJF, Goldin J. Diagnostic performance comparison of the Chartis System and high-resolution computerized tomography fissure analysis for planning endoscopic lung volume reduction. *Respirology*. 2014 May;19(4):524–30.
53. Koster TD, van Rikxoort EM, Huebner RH, Doellinger F, Klooster K, Charbonnier JP, Radhakrishnan S, Herth FJF, Slebos DJ. Predicting Lung Volume Reduction after Endobronchial Valve Therapy Is Maximized Using a Combination of Diagnostic Tools. *Respiration*. 2016;92(3):150–7.
54. Klooster K, Koster TD, Ruwwe-Glösenkamp C, Theilig D, Doellinger F, Saccomanno J, Kerstjens HAM, Slebos DJ, Hübner RH. An Integrative Approach of the Fissure Completeness Score and Chartis Assessment in Endobronchial Valve Treatment for Emphysema. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1325–34.
55. Aljuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *Journal of Applied Physiology*. 2009 Mar 1;106(3):774–83.
56. Herzog D, Thomsen C, Poellinger A, Doellinger F, Schreiter N, Froeling V, Schurmann D, Temmesfeld-Wollbruck B, Hippenstiel S, Suttorp N, Huebner RH. Outcomes of Endobronchial Valve Treatment Based on the Precise Criteria of an Endobronchial Catheter for Detection of Collateral Ventilation under Spontaneous Breathing. *Respiration*. 2016;91(1):69–78.
57. Herth FJF, Eberhardt R, Gompelmann D, Ficker JH, Wagner M, Ek L, Schmidt B, Slebos DJ. Radiological and clinical outcomes of using Chartis to plan endobronchial valve treatment. *Eur Respir J*. 2013 Feb;41(2):302–8.

58. Hautmann H, Gamarra F, Henke M, Diehm S, Huber RM. High Frequency Jet Ventilation in Interventional Fiberoptic Bronchoscopy. *Anesthesia & Analgesia* [Internet]. 2000;90(6).
59. Pathak V, Welsby I, Mahmood K, Wahidi M, MacIntyre N, Shofer S. Ventilation and Anesthetic Approaches for Rigid Bronchoscopy. *Annals ATS*. 2014 Mar 17;11(4):628–34.
60. Welling JBA, Hartman JE, ten Hacken NHT, Franz I, Charbonnier JP, van Rikxoort EM, Kerstjens HAM, Klooster K, Slebos DJ. Chartis Measurement of Collateral Ventilation: Conscious Sedation versus General Anesthesia – A Retrospective Comparison. *Respiration*. 2018;96(5):480–7.
61. Welling JBA, Klooster K, Hartman JE, Kerstjens HAM, Franz I, Struys MMRF, Absalom AR, Slebos DJ, Barends CRM. Collateral Ventilation Measurement Using Chartis: Procedural Sedation vs General Anesthesia. *CHEST*. 2019 Nov 1;156(5):984–90.
62. Saccomanno J, Ruwwe-Glösenkamp C, Neumann K, Doellinger F, Lenga P, Pappé E, Suttorp N, Witzernath M, Hübner RH. Impact of Ventilation Modes on Bronchoscopic Chartis Assessment Outcome in Candidates for Endobronchial Valve Treatment. *Respiration*. 2022;101(4):408–16.
63. Hartman JE, Vanfleteren LEGW, van Rikxoort EM, Klooster K, Slebos DJ. Endobronchial valves for severe emphysema. *Eur Respir Rev*. 2019 Jun 30;28(152).
64. Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, Behr J. Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *European Respiratory Journal*. 2016;47(6):1657–67.
65. Hubner RH, Herzog D. COPD treatment: about collateral channels and collapsing airways. *Eur Respir J*. 2016 Jun 1;47(6):1606.
66. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJF, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138–50.
67. Sarkiss M. Anesthesia for bronchoscopy and interventional pulmonology: from moderate sedation to jet ventilation. *Curr Opin Pulm Med*. 2011 Jul;17(4):274–8.
68. Goudra BG, Singh PM, Borle A, Farid N, Harris K. Anesthesia for Advanced Bronchoscopic Procedures: State-of-the-Art Review. *Lung*. 2015 Aug;193(4):453–65.

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Jacopo Saccomanno, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Die Messung der kollateralen Ventilation mit dem Chartismesssystem vor endoskopischer Lungenvolumenreduktion mit Einwegventilen bei fortgeschrittener COPD mit Lungenemphysem“/ Assessment of collateral ventilation with the Chartissystem before endoscopic lung volume reduction with endobronchial valves in advanced COPD with lung emphysema**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an der erfolgten Publikation

Jacopo Saccomanno hatte folgenden Anteil an der Publikation:

Publikation 1: Jacopo Saccomanno, Christoph Ruwwe-Glösenkamp, Konrad Neumann, Felix Doellinger, Pavlina Lenga, Eva Pappe, Norbert Suttorp, Martin Witzenrath, Ralf-Harto Hübner: **Impact of ventilation modes on bronchoscopic Chartis assessment outcome in candidates for endobronchial valve treatment**. Respiration 2022; Published, 2022; DOI:10.1159/000520082.

Beitrag im Einzelnen: Jacopo Saccomanno führte auf Station Baseline und Outcome-Untersuchungen der meisten eingeschlossenen Patient*innen durch. Er erfasste die Daten der Patient*innen, wertete sie aus und interpretierte sie im Rahmen der Publikation. Er selbst führte Bronchoskopien mit Chartismessungen durch. Er selbst schrieb die Publikation im ständigen Wissens- und Meinungsaustausch mit dem Team und erstellte alle Tabellen und Graphiken.

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin _____

Auszug aus der Journal Summary List

Journal Data Filtered By: **Selected JCR Year: 2019** Selected Editions: SCIE,SSCI
 Selected Categories: **"RESPIRATORY SYSTEM"** Selected Category
 Scheme: WoS

Gesamtanzahl: 64 Journale

Rank	Full Journal Title	Total Citas	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
1	Lancet Respiratory Medicine	9,113	25.094	0.039550
2	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE	61,914	17.452	0.085230
3	Journal of Thoracic Oncology	18,136	13.357	0.038200
4	EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL	38,531	12.339	0.063010
5	THORAX	21,856	8.834	0.027080
6	CHEST	48,091	8.308	0.046620
7	JOURNAL OF HEART AND LUNG TRANSPLANTATION	12,465	7.865	0.028140
8	European Respiratory Review	2,950	6.220	0.006680
9	AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY CELL AND MOLECULAR BIOLOGY	12,243	5.373	0.016040
10	Translational Lung Cancer Research	1,922	5.132	0.005660
11	ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA	1,923	4.957	0.002740
12	RESPIROLOGY	6,351	4.880	0.011300
13	Annals of the American Thoracic Society	6,416	4.836	0.027910
14	Journal of Cystic Fibrosis	4,462	4.759	0.007810
15	LUNG CANCER	12,415	4.702	0.018010
16	JOURNAL OF THORACIC AND CARDIOVASCULAR SURGERY	28,491	4.451	0.034300
17	AMERICAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY-LUNG CELLULAR AND MOLECULAR PHYSIOLOGY	13,085	4.406	0.015510

Rank	Full Journal Title	Total Citas	Journal Impact Factor	Eigenfactor Score
18	RESPIRATORY RESEARCH	7,502	3.924	0.013050
19	Journal of Asthma and Allergy	577	3.730	0.001450
20	ANNALS OF THORACIC SURGERY	35,221	3.639	0.040380
21	EUROPEAN JOURNAL OF CARDIO-THORACIC SURGERY	16,682	3.486	0.025820
22	RESPIRATION	4,285	3.322	0.005110
23	npj Primary Care Respiratory Medicine	780	3.231	0.003060
24	RESPIRATORY MEDICINE	11,934	3.095	0.013490
24	Therapeutic Advances In Respiratory Disease	794	3.095	0.001410
26	Journal of Breath Research	1,998	2.929	0.003390
27	BMC Pulmonary Medicine	3,856	2.813	0.009500
28	Pulmonology	162	2.778	0.000320
29	International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease	5,701	2.772	0.013750
30	Expert Review of Respiratory Medicine	1,645	2.725	0.003620
31	Paediatric Respiratory Reviews	1,714	2.716	0.002700
32	PULMONARY PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS	2,592	2.681	0.003400
33	Journal of Aerosol Medicine and Pulmonary Drug Delivery	1,281	2.678	0.001620
34	CLINICS IN CHEST MEDICINE	2,850	2.667	0.004770
35	CURRENT OPINION IN PULMONARY MEDICINE	2,670	2.630	0.003850
36	Thoracic Cancer	1,726	2.610	0.003590
37	TUBERCULOSIS	3,364	2.576	0.006420
38	PEDIATRIC PULMONOLOGY	6,764	2.534	0.009060

Druckexemplar der Publikation

Sacomanno J, Ruwwe-Glösenkamp C, Neumann K, Doellinger F, Lenga P, Pappe E, Suttorp N, Witzenrath M, Hübner RH. Impact of Ventilation Modes on Bronchoscopic Chartis Assessment Outcome in Candidates for Endobronchial Valve Treatment. *Respiration*. 2022;101(4):408–16.

<https://doi.org/10.1159/000520082>

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Komplette Publikationsliste

1. Klooster K, Koster TD, Ruwwe-Glösenkamp C, Theilig D, Doellinger F, **Saccomanno J**, Kerstjens HAM, Slebos DJ, Hübner RH. An Integrative Approach of the Fissure Completeness Score and Chartis Assessment in Endobronchial Valve Treatment for Emphysema. 2020.
2. Hübner RH, Gloesenkamp C, **Saccomanno J**, Lenga P, Grah C, Pizarro C, Witzenrath M, Skowasch D. Endoscopic Lung Volume Reduction: Can Endobronchial Valves Be Safely Removed? *Respiration*. 2020 Mar 20;99:1–2.
3. **Saccomanno J**, Schneemann E, Doellinger F, Suttorp N, Hübner RH. Der pulmonale Herd. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten*. 2020 Aug 1;46:450–9.
4. Raspe M, **Saccomanno J**, Hübner RH. 67/m mit langsam zunehmender Dyspnoe und Husten67/m—gradually increasing dyspnea and cough: Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 20Preparation for the medical specialist examination: part 20. *Der Internist*. 2021 Feb 23;62.
5. **Saccomanno J**, Hübner RH, Raspe M. 27/m mit plötzlich einsetzenden thorakalen Schmerzen, Dyspnoe und Hämoptysen27/m—Sudden onset of chest pain, dyspnea and hemoptysis: Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 3Preparation for the medical specialist examination: part 3. *Der Internist*. 2021 Feb 26;62.
6. Raspe M, **Saccomanno J**, Gloesenkamp C. 26/m mit anfallsartiger Dyspnoe, Husten und Brustenge26/m—Paroxysmal dyspnea, cough and chest tightness: Vorbereitung auf die Facharztprüfung: Fall 30Preparation for the medical specialist examination: part 30. *Der Internist*. 2021 Mar 22;62.
7. Doehn JM, Tabeling C, Biesen R, **Saccomanno J**, Madlung E, Pappe E, Gabriel F, Kurth F, Meisel C, Corman V, Hanitsch L, Treskatsch S, Heim K, Stegemann M, Gloesenkamp C, Müller-Redetzky H, Uhrig A, Somasundaram R, Spies C, Hübner RH. CD169/SIGLEC1 is expressed on circulating monocytes in COVID-19 and expression levels are associated with disease severity. *Infection*. 2021 Aug 1;49:1–6.
8. Weiner J, Suwalski P, Holtgrewe M, Rakitko A, Thibeault C, Müller M, Patriki D, Quedenau C, Krüger U, Ilinsky V, Popov I, Balnis J, Jaitovich A, Helbig ET, Lippert LJ, Stubbemann P, Real LM, Macías J, Pineda JA, Fernandez-Fuertes M, Wang X, Karadeniz Z, **Saccomanno J**, Doehn JM, Hübner RH, Hinzmann B, Salvo M, Blueher A,

Siemann S, Jurisic S, Beer JH, Rutishauser J, Wiggli B, Schmid H, Danninger K, Binder R, Corman VM, Mühlemann B, Arjun Arkal R, Fragiadakis GK, Mick E, Comet C, Calfee CS, Erle DJ, Hendrickson CM, Kangelaris KN, Krummel MF, Woodruff PG, Langelier CR, Venkataramani U, García F, Zyla J, Drosten C, Alice B, Jones TC, Suttorp N, Witzenrath M, Hippenstiel S, Zemojtel T, Skurk C, Poller W, Borodina T, Pa-Covid SG, Ripke S, Sander LE, Beule D, Landmesser U, Guettouche T, Kurth F, Heidecker B. Increased risk of severe clinical course of COVID-19 in carriers of HLA-C*04:01. *EClinicalMedicine*. 2021 Oct;40:101099.

9. Lenga P, Grah C, Ruwwe-Glösenkamp C, **Saccomanno J**, Rückert J, Eggeling S, Gläser S, Kurz S, Eisenmann S, Krüger M, Schmidt B, Schneider P, Andreas S, Hinterthaler M, Pfannschmidt J, Gebhardt A, Stanzel F, Holland A, Kirschbaum A, Becke B, Hübner RH. Endoscopic Lung Volume Reduction with One-Way Valves in Patients with Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Hypercapnia. *Respiration*

10. **Saccomanno J**, Ruwwe-Glösenkamp C, Neumann K, Doellinger F, Lenga P, Pappe E, Suttorp N, Witzenrath M, Hübner RH. Impact of Ventilation Modes on Bronchoscopic Chartis Assessment Outcome in Candidates for Endobronchial Valve Treatment. *Respiration*. 2022;101(4):408–16.

11. Richard D, Suwalski P, Hosseinali A, Gracie D, Hai L, January W, Holtgrewe M, Thibeault C, Melina M, Xiaomin W, Zehra K, **Saccomanno J**, Jan-Moritz D, Ralf-Harto H, Bernd H, Anja B, Sandra S, Dilduz T, Suttorp N, Bettina H. Highly multiplexed immune repertoire sequencing links multiple lymphocyte classes with severity of response to COVID-19. *eClinicalMedicine*. 2022 Jun 1;48:101438.

Danksagung

Meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Ralf-Harto Hübner gebührt außerordentlicher Dank. Er war ein exzellenter Betreuer, der sich trotz aller Arbeit immer Zeit für mich nahm und bei Allem tatkräftig unterstützte. Von ihm habe ich viel über die klinische Forschung, aber auch über die interventionelle Pneumologie lernen dürfen.

Bei Herrn Dr. Felix Döllinger und Herrn Dr. Konrad Neumann möchte ich mich für die kollegiale Zusammenarbeit bedanken.

Ganz besonders herzlich möchte ich mich auch bei Leonore Erdmann für die große Unterstützung bei der Datenerhebung und der Betreuung der Patient*innen bedanken. Ausgesprochen großer Dank gilt auch dem Bronchoskopieteam mit Enrico Schneemann, Silvia Gindullis, Sandra Bork, Katja Krizischke, Laura Mann und Beate Zimmer. Sie haben mit ihrer großen Professionalität und Hingabe alle Chartismessungen ermöglicht.

Zudem gilt mein Dank meinen Kolleg*innen der Klinik für Infektiologie und Pneumologie, die mich bei den alltäglichen Aufgaben unterstützt und gefördert haben.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Familie und Freunden. Besonders danken möchte ich meiner Frau Natalie für ihr Verständnis, Unterstützung und ihre ständige Hilfe. Auch für das ständige Interesse und die vielen Ermutigungen von meinen Eltern, meinen Großeltern, meinen Schwestern und meinen Freund*innen möchte ich mich bedanken.