

Aus der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und
Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer



Effekte einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion auf die gesundheitsbezogene
Lebensqualität von Patienten mit einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung

In den Jahren 2019 bis 2021 an der
Universitätsmedizin Rostock

Inauguraldissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von
Philine Melina Dusch
geb. am 18.11.1996 in Hamburg

Hamburg, 2024

Dekan: Prof. Dr. med. Bernd J. Krause

Erster Gutachter: Herr Univ.-Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer - MBA
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantations-
chirurgie der Universitätsmedizin Rostock

Zweiter Gutachter: Herr Prof. Dr. med. habil. Marek Lommatzsch
Klinik und Poliklinik für Pneumologie, Allergologie und internistische Intensivmedizin,
Department für Innere Medizin der Universitätsmedizin Rostock

Dritter Gutachter: Frau PD Dr. med. habil. Alexandra Busemann
Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der
Universitätsmedizin Greifswald

Jahr der Einreichung: 2024

Jahr der Verteidigung: 2025

Für meine Eltern.

Gendererklärung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit und Verständlichkeit wird in dieser Dissertation eine geschlechtsneutrale Formulierung im Sinne des generischen Maskulinums verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen beziehen sich auf alle Geschlechteridentifikationen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	XI
Abbildungsverzeichnis.....	XIII
Abstract.....	XV
1 Einleitung	1
1.1 Definition der COPD	1
1.2 Ätiologie	1
1.3 Pathophysiologie.....	2
1.4 Epidemiologie	4
1.5 Symptomatik	5
1.6 Exazerbationen	6
1.7 Diagnostik und COPD-Klassifikation.....	6
1.8 Therapie.....	9
1.8.1 Grundlegende konservative Therapieprinzipien.....	9
1.8.2 Medikamentöse Therapie.....	9
1.8.2.1 Bronchodilatoren	9
1.8.2.2 Antiinflammatorische Medikamente: Inhalative Kortikosteroide.....	10
1.8.2.3 Alpha-1-Protease-Inhibitor-Substitution bei Mangel.....	10
1.8.2.4 Therapiealgorithmus der medikamentösen Langzeittherapie	10
1.8.3 Nichtmedikamentöse Therapie	12
1.8.3.1 Langzeit-Sauerstofftherapie (long-term oxygen therapy, LTOT).....	12
1.8.3.2 Nichtinvasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV).....	12
1.8.4 Operative Therapiemethoden	12
1.8.4.1 Minimalinvasiver Ansatz: Endoskopische Lungenvolumenreduktion (Endoscopic Lung Volume Reduction, ELVR)	12

1.8.4.2	Chirurgische Therapie: chirurgische Lungenvolumenreduktion (Lung volume reduction surgery, LVRS)	13
1.8.4.2.1	Geschichtlicher Hintergrund	13
1.8.4.2.2	Chirurgischer Ablauf.....	14
1.8.4.3	Lungentransplantation.....	16
1.9	Definition von Lebensqualität.....	17
1.9.1	Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	18
1.10	Relevanz dieser Studie	20
2	Zielsetzung und Hypothesen.....	21
3	Methodik und Materialien.....	23
3.1	Studiendesign	23
3.2	Patientenkollektiv	23
3.3	Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
3.4	Datenerhebung	24
3.5	Datenverarbeitung	25
3.6	Erfassung von Daten	26
3.7	Der Saint George's Respiratory Questionnaire.....	27
3.7.1	Aufschlüsselung der einzelnen Scores im SGRQ	29
3.8	Statistische Auswertung.....	30
3.8.1	Grundlagen der multiplen linearen Regression	31
4	Ergebnisse	33
4.1	Eigenschaften des Patientenkollektivs.....	33
4.1.1	Prä- und postoperative Lungenfunktion und Blutgase	34
4.2	Intraoperative Daten	36
4.3	Postoperative Daten und Komplikationen.....	36
4.3.1	Mortalität	38
4.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Ergebnisse des SGRQ	39

4.4.1	Verbesserung der Lebensqualität.....	41
4.4.2	Signifikante Änderungen einzelner SGRQ-Items.....	42
4.4.3	Signifikante Unterschiede der Veränderung der Lebensqualität durch klinische Variablen	47
4.4.3.1	Einfluss des Geschlechtes auf die Lebensqualität.....	47
4.4.3.2	Einfluss der COPD-Klassifikation auf die Lebensqualität.....	47
4.4.3.3	Einfluss präoperativer BGA und Lungenfunktion auf die Lebensqualität.....	48
4.4.4	Prädiktoren für eine Lebensqualitätsänderung.....	50
4.4.5	Lokalisation des Emphysems als Prädiktor für eine Lebensqualitätsänderung.....	53
4.5	Prädiktoren für Mortalität.....	55
4.6	Risikogruppe	57
5	Diskussion.....	59
5.1	Effekt der LVRS auf die Lebensqualität – Vergleich zu direkten Referenzstudien.....	60
5.2	Effekt der LVRS auf die Lebensqualität – Vergleich zu indirekten Referenzstudien.....	64
5.2.1	Quality of Well-Being Scale und SGRQ.....	65
5.2.2	36-Item Short-Form Health Survey und SGRQ.....	66
5.2.3	Shortness of Breath Questionnaire und SGRQ.....	67
5.2.4	Chronic Respiratory Disease Questionnaire und SGRQ.....	67
5.2.5	Zusammenfassung des Vergleichs zu Referenzstudien – Effekt der LVRS auf die Lebensqualität	68
5.3	Prädiktoren für Lebensqualitätsänderung	69
5.3.1	Positive Prädiktoren	69
5.3.1.1	Heterogenes Emphysem als positiver Prädiktor	69

5.3.1.2	Lungenfunktionelle Parameter und weitere positive Prädiktoren	70
5.3.2	Negative Prädiktoren	71
5.4	Lungenfunktionelle Parameter und BGA	71
5.5	Peri- und postoperative Morbidität	73
5.5.1	Prolongierte Fistelung.....	74
5.6	Peri- und postoperative Mortalität	75
5.6.1	Prädiktoren für Mortalität	77
5.7	High-Risk-Gruppe	77
5.7.1	High-Risk-Gruppe als negativer Prädiktor für die Lebensqualitätsänderung	78
5.8	Stärken, Limitationen und Ausblick.....	79
6	Zusammenfassung	81
7	Literaturverzeichnis.....	83
8	Thesen	91
9	Anhang	93
10	Danksagung	100
11	Eidesstattliche Erklärung.....	101
12	Lebenslauf.....	102

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
Abs.	Abschnitt
Adj.	Adjusted
ANOVA	Univariate Varianzanalyse
BGA	Blutgasanalyse, aBGA: arterielle BGA
BMI	Body-Mass-Index
bspw.	beispielsweise
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CAT	COPD Assessment Test
CCQ	COPD Control Questionnaire
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive airway pressure (dt.: kontinuierlicher Atemwegsüberdruck)
CRQ	Chronic Respiratory Disease Questionnaire
CT	Computertomographie
d	days (dt.: Tage)
DALYs	Disability-adjusted Life Years
DLCO	Diffusionskapazität von Kohlenstoffmonoxid
dt.	Deutsch
ELVR	Endoskopische Lungenvolumenreduktion
EU	Europäische Union
FEV ₁	Forcierte Einsekundenkapazität
FEV ₁ /FVC	Tiffeneau-Index
FU	Follow-Up (dt.: Nachbeobachtungszeitraum)
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HRQoL	Health-related Quality of Life
ICS	Inhalatives Corticosteroid
IMC	Intermediate-Care-Station
insb.	insbesondere
ITS	Intensivstation
i. R.	im Rahmen
kPa	Kilopascal
L	Liter

LABA	Long-acting Beta-2-Agonist
LAMA	Long-acting Muscarinic Antagonist
LTOT	Long-term Oxygen Therapy (dt.: Langzeitsauerstofftherapie)
LVRS	Lung volume reduction surgery (dt.: chirurgische Lungenvolumenreduktion)
ML	Mittellappen der Lunge
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
mMRC	modified Medical Research Council
mPAP	mittlerer pulmonalarterieller Druck
NA	not available, Wert nicht verfügbar
NETT	National Emphysema Treatment Trial
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIV	Nicht-invasive Beatmung
Non-OL	Nicht-Oberlappen (Unter- und Mittellappen der Lunge)
o. g.	oben genannte/r/s/n
OL	Oberlappen
OL+X	Oberlappen + mindestens ein weiterer Non-Oberlappen
OP	Operation
PAH	Pulmonalarterielle Hypertonie
paCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck im arteriellen Blut
paO ₂	Sauerstoffpartialdruck im arteriellen Blut
PDK	Periduralkatheter
Pkt.	Punkt/Punkte
präOP	präoperativ
PY	pack years (dt.: Packungsjahre, Einheit für Nikotinkonsum)
QoL	Quality of Life (dt.: Lebensqualität)
QWB	Quality of Well-Being Scale
R ²	Multipler Determinationskoeffizient
RV	Residualvolumen
SABA	Short-acting Beta-2-Agonist
SAP	Computerprogramm "Systeme, Anwendungen, Produkte in der Datenverarbeitung"
SAMA	Short-acting Muscarinic Antagonist
SD	Standard Deviation (dt.: Standardabweichung)
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
SGRQ	Saint George's Respiratory Questionnaire
SIP	Sickness Impact Profile

SOBQ	Shortness of breath Questionnaire University of California
sog.	sogenannt
SaO ₂	arterielle Sauerstoffsättigung
Tab.	Tabelle
TLC	Totale Lungenkapazität
u. a.	unter anderem
UL	Unterlappen der Lunge
UMR	Universitätsmedizin Rostock
USA	Vereinigte Staaten von Amerika
VATS	Videoassistierte thorakoskopische Operation
vs.	versus (im Vergleich zu)
WHO	Weltgesundheitsorganisation
YLD	Years Lived with Disease/Disability
YLL	Years of Life Lost due to premature Mortality
Z. n.	Zustand nach

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Spirometrische Schweregradeinteilung nach GOLD	7
Tabelle 2: Klinische Schweregradeinteilung nach GOLD bis 2023	8
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die LVRS	24
Tabelle 4: Genutzte Programme für die Datenverarbeitung	25
Tabelle 5: Auswahl an Daten, die für die Studie erfasst wurden	26
Tabelle 6: Zuordnung der einzelnen Items des SGRQ zu den drei Teilscores.....	30
Tabelle 7: Von J. Cohen 1988 definierte Werte zur Interpretation des R^2	31
Tabelle 8: Aufschlüsselung der in der multiplen linearen Regressionsanalyse überprüften unabhängigen x-Variablen	32
Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Studienpatienten zum präoperativen Zeitpunkt.....	33
Tabelle 10: Prä- und postoperative lungenfunktionelle Parameter und aBGA	35
Tabelle 11: Intraoperative Daten	36
Tabelle 12: Postoperative Daten und Komplikationen	37
Tabelle 13: Mortalitätsraten in %	38
Tabelle 14: Darstellung der Veränderung des Gesamt- und der Einzelscores über drei Zeitpunkte	40
Tabelle 15: Veränderung der einzelnen SGRQ-Items vom präoperativen zum postoperativen Zeitraum.....	44
Tabelle 16: Auflistung der Variablen ohne prädiktiven Wert in Bezug auf die Lebensqualitätsänderung	50
Tabelle 17: Prädiktive Faktoren für die Änderung der Lebensqualität.....	52
Tabelle 18: Unterschiede im SGRQ bei unterschiedlicher Lokalisation des Emphysems in den Lungenlappen	53
Tabelle 19: Differenzen der präoperativen zu postoperativen SGRQ-Teilscores der Gruppen OL und Non-OL	54

Tabelle 20: Geprüfte Variablen ohne statistische Signifikanz in Bezug auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.....	56
Tabelle 21: Charakteristikavergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten	56
Tabelle 22: Durchschnittliche Reduktion der einzelnen SGRQ-Scores in Punkten im Vergleich zu den Daten von Hillerdal et al.....	63
Tabelle 23: Prozentualer Anteil an Verbesserungen des Total Scores im SGRQ im Vergleich zum NETT und zu Hillerdal et al.	63
Tabelle 24: Vergleich der prä- und postoperativen lungenfunktionellen Parameter und der BGA zu den Daten von Goldstein et al. und Hillerdal et al.....	72

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Lungenemphysem: a. gesunder Lungenazinus, b. zentrilobuläres Emphysem, c. panlobuläres Emphysem	3
Abbildung 2: Mikroskopischer Aspekt des Lungenemphysems	3
Abbildung 3: Bild 1: heterogenes Lungenemphysem im CT-Thorax, Bild 2: Bilateral oberlappen-dominierendes heterogenes Lungenemphysem im CT-Thorax, Bild 3: Heterogenes Lungenemphysem mit großen Emphysembullae apikal und basal mit zentral erhaltenem Lungenparenchym im CT-Thorax, Bild 4: intraoperatives Bild der Emphysembullae i. R. einer VATS	4
Abbildung 4: Einteilung des Lungenemphysems nach Morphologie	8
Abbildung 5: Medikamentöse Langzeittherapie	11
Abbildung 6: Chirurgischer Ablauf einer LVRS	15
Abbildung 7: Intraoperative Ansichten	16
Abbildung 8: Links oben: prozentuale Einteilung der spirometrischen COPD-Gruppen, Links unten: prozentuale Einteilung der klinischen COPD-Gruppen, Rechts: prozentualer Anteil an präoperativ erfolgter Therapie	34
Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Veränderung der lungenfunktionellen Parameter	35
Abbildung 10: Links: prozentuale Aufschlüsselung der postoperativen Komplikationsrate, rechts: Gründe für Revisionsoperationen in prozentualen Anteilen	37
Abbildung 11: Graphische Darstellung der Mortalitätsrate in % zu unterschiedlichen Zeitpunkten	38
Abbildung 12: Graphische Darstellung der Veränderung des Total Scores und der drei Teilscores über den Zeitverlauf vom präoperativen Zeitpunkt bis zum zweiten Follow-Up	41

Abbildung 13: Veränderung ausgewählter Fragen über den Zeitverlauf	42
Abbildung 14: Heatmap zu den signifikant veränderten dichotomen Fragen	46
Abbildung 15: Korrelationen des präoperativen Symptoms und Total Scores mit dem Geschlecht.....	47
Abbildung 16: Links: Veränderung des Total Scores über den Zeitverlauf unter Berücksichtigung der COPD Gruppen GOLD III-IV. Rechts: Veränderung des Total Scores über den Zeitverlauf unter Berücksichtigung der COPD Gruppen GOLD A-D	48
Abbildung 17: Korrelation des präoperativen paO_2 mit dem Impact Score und des paCO_2 mit dem Activity Score.....	49
Abbildung 18: Graphische Darstellung der Beziehung des Tiffeneau-Indexes und der FEV_1 in L auf die Änderung der Lebensqualität.....	49
Abbildung 19: Veränderung der Teil- und des Total Scores über den Zeitverlauf in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur Risikogruppe	58

Abstract

Einleitung: Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist die dritthäufigste Todesursache weltweit. Mit dem Progress der Erkrankung führt die Atemnot häufig zu einer starken Einschränkung der physischen Leistungsfähigkeit und der sozialen Teilhabe, welche durch die medikamentöse Therapie nicht ausreichend behandelt werden können. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) ist eine palliative, operative Therapie bei der schwergradigen COPD. Das National Emphysema Treatment Trial konnte bereits anhand mehrerer multizentrischer Studien signifikante Verbesserungen der Lungenfunktion und der Lebensqualität nach einer LVRS nachweisen. Trotzdem ist die Zahl der durchgeführten Operationen gering. Der Endpunkt der Lebensqualität nach einer LVRS, insbesondere auch in Bezug auf mögliche Prädiktoren, wurde bisher nur unzureichend erforscht. In dieser Studie soll der Einfluss einer LVRS auf die Lebensqualität erfasst, sowie mögliche Prädiktoren für die Endpunkte Lebensqualitätsänderung, Komplikationen und Mortalität identifiziert werden.

Methoden: Diese prospektive, klinische Kohortenstudie umfasst die Daten von 40 Patienten, die sich in den Jahren 2019 bis 2020 einer LVRS an der Universitätsmedizin Rostock unterzogen haben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde mittels des Saint George's Respiratory Questionnaire zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten erfasst (präoperativ, 3 bis 6 und 9 bis 12 Monate postoperativ).

Ergebnisse: In dieser Studie konnte ein signifikanter Lebensqualitätszugewinn im Sinne einer Verbesserung des Total Scores und der drei Teilscores des SGRQ um mindestens 8 Punkte bei >70% der Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres nachgewiesen werden ($p < 0,001$). Dabei ließen sich die Scores um durchschnittlich 32-49% reduzieren. Die stärkste Verbesserung ergab sich für den Impact Score, der Activity Score zeigte die geringste Veränderung. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Risikogruppen, wobei sich ein stärkerer Benefit für die Non-High-Risk-Gruppe zum zweiten Follow Up darstellte (Reduktion des Total Scores um 45,4% vs. 18,9%, $p = 0,03$). Das Vorhandensein eines als heterogen klassifizierten Emphysems (Activity Score Differenz präoperativ - FU 1: +30,1 Punkte, $p = 0,001$), ein längerer stationärer Aufenthalt (bspw. Total Score Differenz präoperativ - FU 1: +1 Punkt pro zusätzlichem Tag, $p = 0,02$), höhere Ausgangswerte für den Tiffeneau-Index und D_{LCO} (Impact Score Differenz präoperativ - FU 1: FEV₁/FVC: +0,9 Punkte pro zusätzlichem Prozentpunkt, $p = 0,03$, Symptoms Score: D_{LCO} : +0,7 Punkte pro zusätzlichem Prozentpunkt, $p = 0,01$) sowie eine Schmerztherapie mittels Periduralkatheter (Impact Score Differenz präoperativ - FU 1: +24,8 Punkte, $p = 0,007$) wurden als positive Prädiktoren für einen stärkeren

Lebensqualitätszugewinn ermittelt. Negative Prädiktoren waren eine präoperative LTOT-Versorgung (Activity Score Differenz präoperativ - FU 1: -0,8 Punkte pro zusätzlicher präoperativer LTOT-Stunde/d, $p=0,03$), eine längere OP-Dauer (Activity Score Differenz präoperativ - FU 1: -0,15 Punkte pro zusätzlicher Minute, $p=0,01$), eine hohe Anzahl an präoperativen Pack years (Impact Score Differenz präoperativ - FU 1: -0,7 Punkte pro zusätzlichem PY, $p=0,01$), sowie die Kombination einer Resektion des Oberlappens mit einem anderen Lungenlappen (Total Score Differenz präoperativ - FU 1: -22,6 Punkte, $p=0,004$, Impact Score: -26,5 Punkte, $p=0,004$). Die 30-Tages-Mortalitätsrate betrug 5%, die einzigen signifikanten Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität waren ein längerer intensivstationärer Aufenthalt (8,3 vs. 3,9 Tage, $p=0,04$) sowie das Auftreten von perioperativen kardialen Komplikationen ($p=0,05$).

Schlussfolgerung: Die Studie bestätigt eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach chirurgischer Lungenvolumenreduktion. Durch die LVRS konnten insbesondere die körperliche und psychosoziale Belastung und die Dyspnoe reduziert werden. Hierbei scheinen einzelne Patientengruppen (heterogenes Emphysem, Non-High-Risk-Gruppe) stärker von einer LVRS zu profitieren.

Keywords: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, chirurgische Lungenvolumenreduktion, Saint George's Respiratory Questionnaire

1 Einleitung

Ein Lungenemphysem ist eine destruierende Erkrankung des Lungenparenchyms und tritt in den meisten Fällen im Rahmen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (Chronic obstructive pulmonary disease; COPD) auf. Die COPD zählt zu den häufigsten pneumologischen Erkrankungen und determiniert einen großen Anteil an Morbidität und Mortalität von Patienten mit Lungenerkrankungen. Die Erkrankung zeichnet sich durch eine starke Einschränkung der allgemeinen Überlebenszeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus. Die Patienten leiden häufig unter einer starken Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit, einer verminderten sozialen Teilhabe und einer erhöhten psychischen Belastung. Das primäre Ziel der Therapie der COPD stellt nicht nur die funktionelle Besserung der Lungenparameter und der Leistungsfähigkeit dar, sondern berücksichtigt aufgrund des chronischen Verlaufs zusätzlich eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Symptomregredienz.

1.1 Definition der COPD

Die COPD ist eine Volkskrankheit, die nahezu 10% der deutschen Bevölkerung betrifft [1]. Sie wird durch eine persistierende und progrediente Atemwegsobstruktion charakterisiert, welche durch eine gesteigerte Entzündungsreaktion in den kleinen Atemwegen entsteht. Ursachen sind häufig eine langjährige Inhalation von Tabakrauch oder anderen Noxen [2]. Die chronische Entzündung führt langfristig zu einer Destruktion des Lungenparenchyms und folglich zu der Ausbildung eines Emphysems. Damit geht auch eine Zerstörung der Gasaustauschfläche einher, sodass sich die Patienten oftmals zuerst durch eine belastungsinduzierte Luftnot und im Verlauf durch Zeichen der Hypoxie auszeichnen.

1.2 Ätiologie

Zahlreiche Studien bestätigen, dass der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer COPD das Zigarettenrauchen darstellt [3, 4]. Es wird davon ausgegangen, dass 25 bis 50% der langjährigen Raucher in ihrem Leben eine COPD entwickeln [5, 6]. Doch auch Passivrauchen, Luftverschmutzung oder die Inhalation von anderen Noxen oder Feinstaub, gegebenenfalls auch im Rahmen einer beruflichen Exposition, können zu einer chronischen Entzündung der Lunge führen, aus welcher sich im Verlauf die COPD entwickeln kann [3, 7, 8]. Weltweit rauchen mehr als eine Milliarde Menschen [9]. Dass nicht alle von Ihnen an einer COPD erkranken, lässt darauf schließen, dass auch genetische und immunologische Aspekte Einfluss auf die Entstehung der Krankheit

nehmen [10]. Etwa 30% der an COPD erkrankten Patienten weisen keine Nikotin-Anamnese auf, aus diesem Grund ist auch die Kenntnis über andere mögliche Faktoren notwendig [11]. Auch eine genetische Prädisposition wie der Mangel an α_1 -Antitrypsin, mütterliches Rauchen in der Schwangerschaft, Vorerkrankungen wie Asthma bronchiale oder eine ausgeheilte Lungentuberkulose bzw. vermehrte Atemwegsinfektionen in der Kindheit erhöhen das Risiko, eine COPD auszubilden [3, 12].

1.3 Pathophysiologie

Die chronische Zufuhr inhalativer Noxen führt zu einer Irritation des Lungengewebes und nachfolgend zu einer Entzündung der Atemwegsepithelien unter Beteiligung von Immunzellen wie Makrophagen, neutrophilen Granulozyten und zytotoxischen T-Zellen [13]. Dabei sind insbesondere die distalen Abschnitte der Bronchioli terminales und die Alveolen betroffen. Der toxische Rauch führt zu einer Freisetzung von unspezifischen Zytokinen wie Interleukin-6 und dem Tumor-Nekrose-Faktor, sowie Chemokinen wie CXCL1, CXCL2 und CXCL8, durch welche eine monozytäre und neutrophile Entzündung hervorgerufen werden kann [14]. Die chronische Inflammation resultiert in einer Zerstörung des Lungenparenchyms und in einer Umstrukturierung des Lungengerüsts. Folglich entstehen durch die Destruktion der Alveolarsepten konfluierende Lufträume, das Lungenemphysem. Die Oberfläche dieser blasigen Veränderungen ist durch die Zerstörung der Septen stark reduziert und kann dadurch nur noch eingeschränkt am Gasaustausch teilnehmen. Es entwickelt sich eine systemische Hypoxie, im Verlauf auch eine Hyperkapnie. Die Überblähung der bullösen Anteile kann in ihrer Ausdehnung gesundes Lungengewebe komprimieren und dadurch ebenfalls deren Teilnahme am Gasaustausch einschränken. Ein Lungenemphysem kann die Entstehung von Atelektasen begünstigen oder verursachen. Die für die COPD typische Obstruktion der Atemwege lässt sich pathophysiologisch auf eine Verdickung der Wände der Bronchioli, sowie auf eine Kumulation von Mucus im Lumen der Bronchien zurückführen [15]. Durch die strukturellen Veränderungen der kleinen Atemwege kommt es erschwerend zu einer Verminderung der elastischen Rückstellkraft der Lunge. Diese Instabilität kann in einem Kollaps der Atemwege bei der Expiration resultieren. Die eingeschlossene Luft hinter den kollabierten Abschnitten, sogenannte „Trapped Air“, kann nicht mehr entweichen, es entsteht eine Überblähung der Lunge [2, 16]. Durch die Hyperinflation wird die Mechanik der Atemmuskulatur beeinträchtigt und die Atemnot verstärkt sich.

Die Patienten, bei deren Krankheitsentstehung das Zigarettenrauchen keine oder eine nur untergeordnete Rolle spielt, leiden des Öfteren an einer Protease-Antiprotease-Imbalance. Dabei besteht vorrangig ein α_1 -Antitrypsin-Mangel [2, 16]. Zirka 1% aller

COPD-Patienten leiden an einem solchen Mangel [13]. Bei dem α_1 -Antitrypsin handelt es sich um einen in der Leber synthetisierten Protease-Inhibitor, welcher über das Blut in die Lunge gelangt und dort den Abbau des Lungenparenchyms hemmt. Besteht ein Mangel an diesem Enzym, kommt es zu einer Zerstörung der Lungenarchitektur durch Proteasen und folglich zu einem Emphysem [17]. Weitere, den Pathomechanismus begünstigende Faktoren sind beispielsweise oxidativer Stress, sowie inadäquate Reparaturmechanismen [18, 19]. In einigen Fällen schreiten die entzündungsbedingten Veränderungen auch noch nach der Nikotinkarenz voran [20].

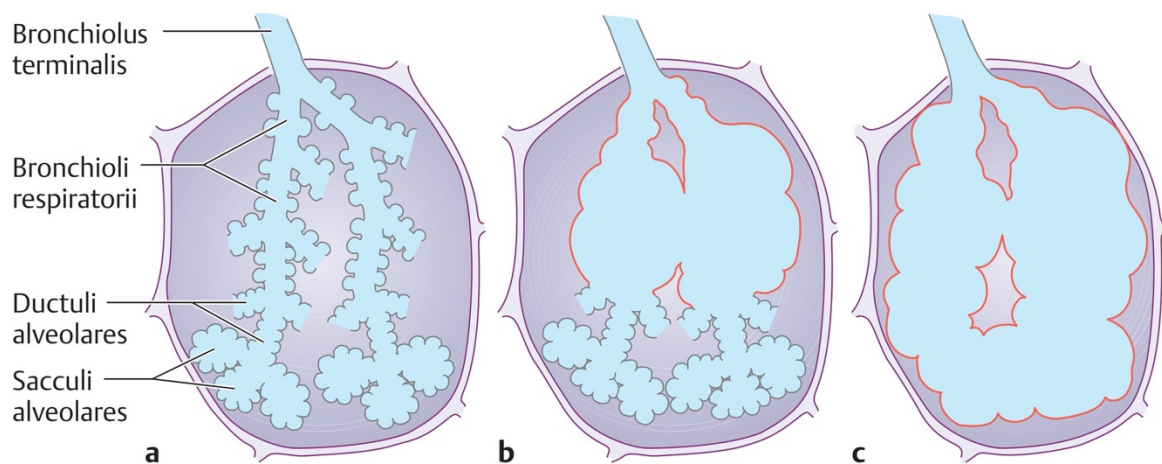


Abbildung 1: Lungenemphysem: a. gesunder Lungenazinus, b. zentrilobuläres Emphysem (insb. bei Rauchern), c. panlobuläres Emphysem (insb. bei α_1 -Antitrypsinmangel). Abbildung aus: Duale Reihe, Innere Medizin, 4. Auflage 2018, erschienen im Thieme-Verlag, Kapitel „Lungenemphysem“ von M. Pfeifer und M. Schmidt, DOI: 10.1055/b-005-145255. Reproduziert mit Erlaubnis des Georg Thieme Verlags. [21]

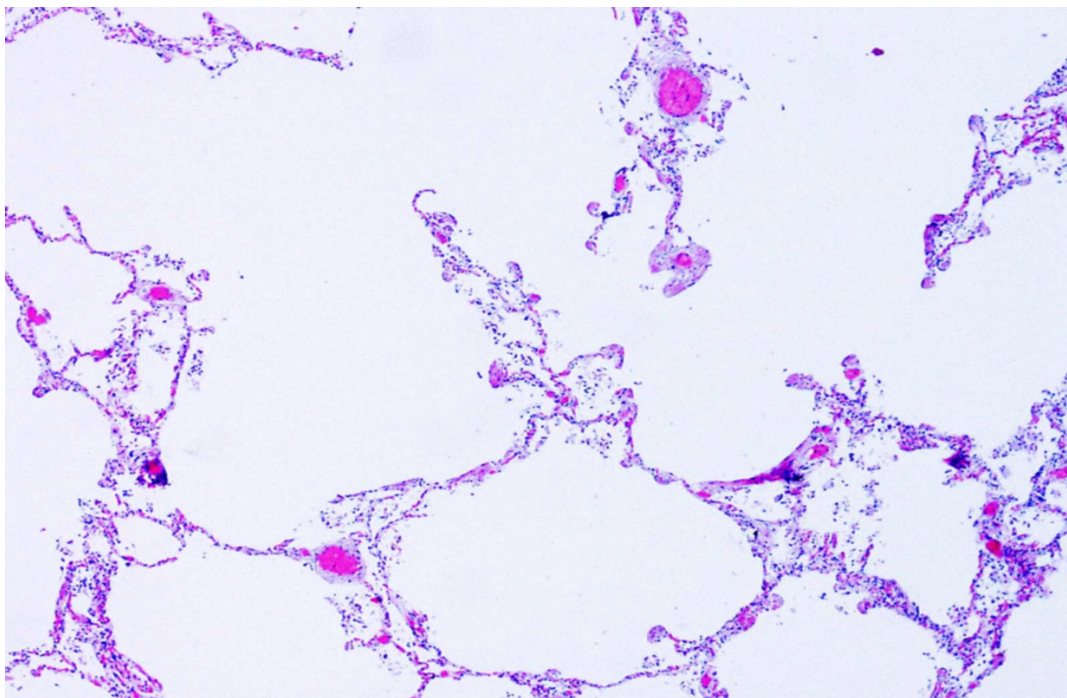


Abbildung 2: Mikroskopischer Aspekt des Lungenemphysems. Hier dargestellt ist die Destruktion der Alveolarsepten. Das Bild wurde freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Herrn Prof. Dr. med. A. Erbersdobler, ärztlicher Direktor des Instituts der Pathologie der Universitätsmedizin Rostock.

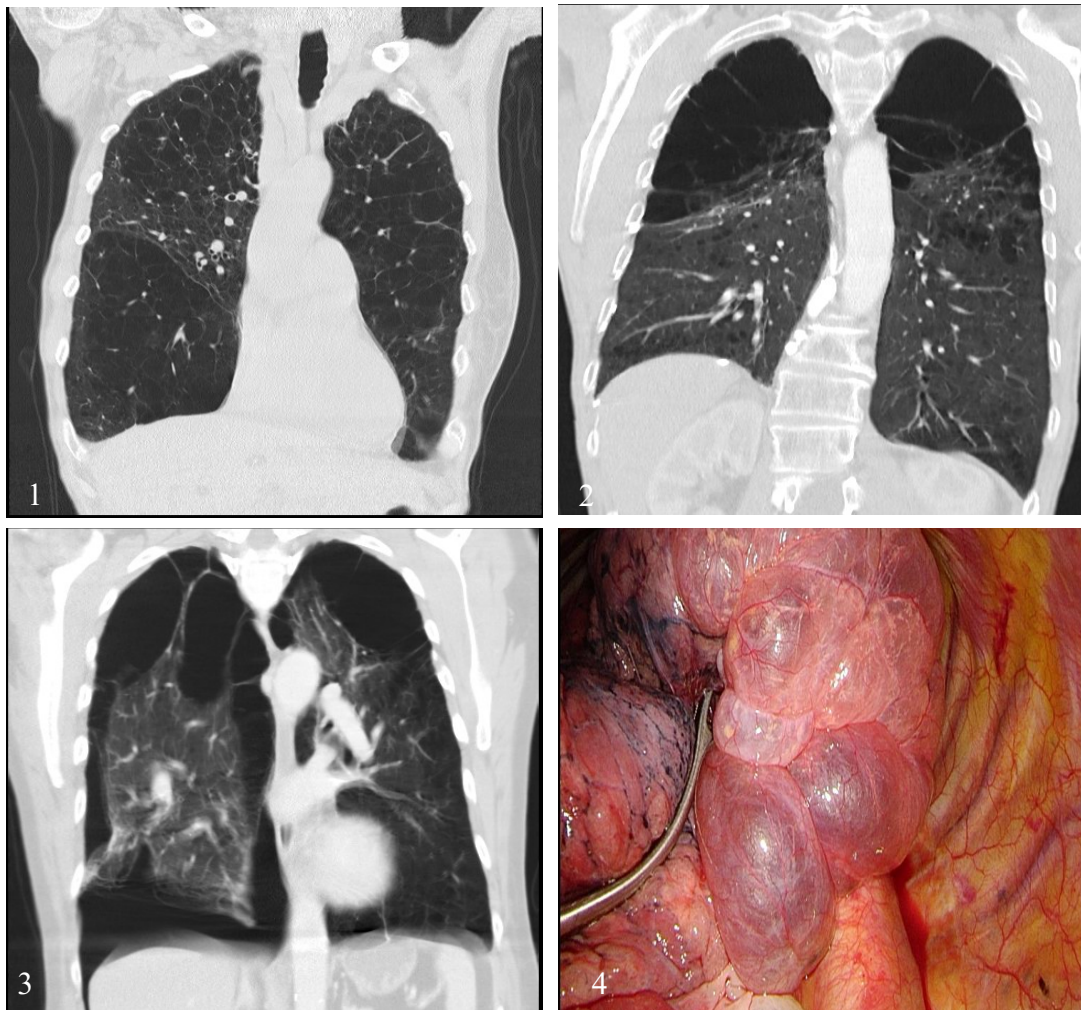


Abbildung 3: Bild 1: heterogenes Lungenemphysem im CT-Thorax, Bild 2: Bilateral oberlappen-dominierendes heterogenes Lungenemphysem im CT-Thorax, Bild 3: Heterogenes Lungenemphysem mit großen Emphyseembullae apikal und basal mit zentral erhaltenem Lungenparenchym im CT-Thorax, Bild 4: intraoperatives Bild der Emphyseembullae i. R. einer VATS

Abbildungen aus der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Schafmayer

1.4 Epidemiologie

Die Relevanz der Erkrankung ergibt sich insbesondere aus der Epidemiologie. Die COPD stellt die dritthäufigste Todesursache weltweit dar [7, 22, 23]. Nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sterben weltweit jährlich über drei Millionen Menschen an den Folgen der COPD, das sind insgesamt 6% aller Todesfälle [16]. Trotz dieser Zahlen, handelt es sich bei der COPD um eine stark unterdiagnostizierte Erkrankung, es wird von einer hohen Dunkelziffer an nicht diagnostizierten Erkrankten ausgegangen [7, 24]. In der 2007 publizierte BOLD-Studie wurde eine Prävalenz von 10,1% für Erwachsene mit einer COPD im Stadium GOLD II oder höher geschätzt [1]. Die Prävalenz und Inzidenz zeigen ihre höchsten Werte bei Männern ab einem Alter von 75 Lebensjahren. Dabei variiert die Prävalenz stark abhängig von der geographischen

Lokalisation. Während für Japan eine Prävalenz von 0,2% berechnet wurde, wurden den USA 37% zugeschrieben. Die 2010 publizierte Global Burden of Disease-Studie geht davon aus, dass weltweit mehr als 328 Millionen Menschen an COPD erkrankt sind, davon 168 Millionen Männer und 160 Millionen Frauen [7]. Weitere Studien erwarten einen weiteren Anstieg der Prävalenz in den kommenden Jahren [25]. Gründe hierfür sind eine Zunahme der Exposition gegenüber Risikofaktoren wie dem Zigarettenrauchen sowie die zunehmende Lebenserwartung der Bevölkerung im Allgemeinen [25].

Neben einem hohen persönlichen Leidensdruck der Patienten, ergibt sich aus der Erkrankung auch ein hoher ökonomischer Aufwand. In der europäischen Union (EU) fallen aufgrund der an COPD-erkrankten Patienten jährlich Kosten von zirka 48,4 Milliarden Euro für direkte und indirekte Gesundheitsleistungen, wie dem Ausfall der Arbeitskräfte, an. Auf den einzelnen Patienten gerechnet, ergibt sich somit eine Summe von 6.147,- Euro pro Jahr pro Patienten. Dies zeigte die Arbeitsgruppe um J. Gibson der International Respiratory Coalition im European Lung White Book auf Basis der Daten der WHO und des European Centre for Disease Prevention and Control [26].

Einen weiteren wichtigen Indikator für die Belastung der Patienten durch ihre Erkrankung stellen die Disability-adjusted Life Years (DALYs) dar. Die DALYs bezeichnen die behinderungskorrigierten Lebensjahre, welche auch als verlorene gesunde Lebensjahre beschrieben werden. Sie ergeben sich aus der Summe zweier weiterer Werte, den verlorenen Lebensjahren (Years of Life Lost due to Premature Mortality, YLL) und den Lebensjahren mit Krankheit oder Behinderung (Years Lived with Disease/Disability, YLD). Die DALYs werden häufig in der Medizin herangezogen, um die Belastung durch eine Krankheit zu quantifizieren. Dabei zählen nicht nur die verlorenen Jahre aufgrund des vorzeitigen Todes, sondern auch die verlorenen Lebensjahre durch die stark eingeschränkte Lebensqualität aufgrund einer Krankheit. In den USA stand die COPD im Jahre 2010 an der zweiten, weltweit 2013 an der fünften Stelle der meisten DALYs, sowie an vierter Position der meisten YLLs [27, 28]. Daraus ergibt sich nicht nur ein großer ökonomischer Schaden, sondern vielmehr auch eine starke Einschränkung der Patienten, nicht nur in ihrer Lebenserwartung, sondern vor allem auch in der Lebensqualität der ihnen verbleibenden Jahre.

1.5 Symptomatik

Die Leitsymptome der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit sind eine belastungsabhängige Luftnot (sog. Dyspnoe) sowie Husten mit Auswurf [16]. In den fortgeschrittenen Stadien geht die Krankheit mit einer starken Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Lebensqualität einher [29]. Die Patienten haben aufgrund der Dyspnoe Schwierigkeiten, beispielsweise bei der Fortbewegung, der

Körperpflege oder der sozialen Teilhabe. Klinisch können sich insbesondere bei langjährig erkrankten Patienten als Zeichen der Hypoxie Lippen- und Fingernägelzyanosen, Uhrglasnägel und Trommelschlegelfinger sowie im Rahmen der Überblähung ein sog. Fassthorax ausbilden. Ein langfristig persistierendes Ungleichgewicht zwischen Sauerstoffbedarf und -angebot (sog. Hypoxie) bei meist ebenfalls vorliegenden erhöhten Kohlenstoffdioxidkonzentrationen im Blut (sog. Hyperkapnie), kann im Laufe der Erkrankung zu einer Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten und zu der Ausbildung eines Cor pulmonale mit pulmonaler Hypertonie und Rechtsherzinsuffizienz als Komplikationen führen [30].

1.6 Exazerbationen

Exazerbationen stellen eine gefürchtete Komplikation der COPD dar. Dabei handelt es sich um eine akute Verschlechterung der Symptomatik über die üblichen alltäglichen Schwankungen hinaus, welche oftmals eine Anpassung der Medikation erfordert [3, 31]. Exazerbationen scheinen periodisch aufzutreten und können beispielsweise durch einen respiratorischen Infekt ausgelöst werden [16]. Studien zeigen, dass COPD-Patienten durchschnittlich 2,5 bis 3 mal pro Jahr eine solche Symptomatik entwickeln [32]. Die Ausprägung des Krankheitsbildes ist dabei sehr variabel. Es lassen sich bei den meisten Patienten sowohl eine Zunahme der Dyspnoe, als auch eine vermehrte Entzündung der Atemwege feststellen. Zirka die Hälfte der Exazerbationen sind bakteriell oder viral, vor allem durch das Rhinovirus, getriggert [33].

Pathophysiologisch zeigen sich ein erhöhter Atemwegswiderstand durch Bronchospasmen, mukosale Ödeme und eine vermehrte Produktion von Schleim. Andere Studien zeigen, dass der plötzliche Anstieg der Lungenüberblähung zu einer Überlastung der Atemhilfsmuskulatur führen kann [31]. Die Patienten müssen im Rahmen der Exazerbation zusätzlich zu dem gesteigerten Lungenvolumen auch eine temporäre Atempumpeninsuffizienz ausgleichen [34].

Exazerbationen resultieren bei vielen Patienten in einer starken Verschlechterung der Lebensqualität und einer großen Einschränkung der Leistungsfähigkeit im Alltag. Zudem erhöhen sie die Morbidität, Mortalität und die Rate an Krankenhauseinweisungen der COPD-Patienten [31, 33].

1.7 Diagnostik und COPD-Klassifikation

Bei allen Patienten mit länger bestehender Dyspnoe, chronisch produktivem Husten und vorausgegangener Exposition gegenüber Risikofaktoren sollte eine COPD in Betracht gezogen und abgeklärt werden. Die Diagnosestellung erfolgt bei klinischem Verdacht

mit Hilfe einer Spirometrie. Dabei werden die funktionellen Lungenparameter vor und nach Gabe eines Bronchodilatators erfasst. Bei einem Tiffeneau-Index unter einem Wert von 0,7 liegt eine Obstruktion vor. Bei dem Tiffeneau-Index handelt es sich um den Quotienten aus der Einsekundenkapazität, oder auch forciert expiratorisches Volumen (FEV₁) genannt, und der forcierten Vitalkapazität (FVC) [35]. Zum Ausschluss des bei einer Obstruktion differentialdiagnostisch abzuklärenden Asthma bronchiale wird eine Bronchospasmolyse (sog. Reversibilitätstestung) durchgeführt. Steigt die FEV₁ nach Gabe eines Bronchodilatators nicht über 12% und 200ml, so ist von einer COPD auszugehen, da die Obstruktion in diesem Fall irreversibel ist. Das Vorliegen einer spirometrisch gesicherten chronischen Obstruktion korreliert jedoch nur selten mit dem klinischen Erscheinungsbild des Patienten. So ist die Anzahl der spirometrisch gesicherten Erkrankungen höher als die der klinisch manifestierten Erkrankungen [36]. Aus diesem Grund ist eine in der Lungenfunktionsdiagnostik auffallende Obstruktion keineswegs mit einer COPD gleichzusetzen, es handelt sich hierbei vor allem um ein notwendiges Kriterium, um die klinische Verdachtsdiagnose zu bestätigen [2]. Die Spirometrie dient heute hauptsächlich der Klassifikation nach dem Schweregrad der Obstruktion. Die Schwere wird nach GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) in vier Grade eingeteilt. Der Tiffeneau-Index beträgt bei allen Graden als Voraussetzung weniger als 70%, die spirometrische Einteilung erfolgt anhand des prozentualen Anteils der FEV₁ vom Soll (siehe Tab. 1) [2, 16].

Tabelle 1: Spirometrische Schweregradeinteilung nach GOLD [16, 37]

Schweregrad der Obstruktion	Tiffeneau-Index	FEV ₁ % vom Soll
Grad I	< 70%	≥ 80%
Grad II	< 70%	50-79%
Grad III	< 70%	30-49%
Grad IV	< 70%	< 30%

Neben der spirometrischen Schweregradeinteilung existiert auch eine klinische Einteilungsmöglichkeit nach GOLD, bei der die Symptomausprägung und das Auftreten von Exazerbationen Berücksichtigung finden. Mittels dreier Fragebögen, dem modified Medical Research Council (mMRC), dem COPD Assessment Test (CAT) oder dem COPD Control Questionnaire (CCQ) werden Dyspnoe und weitere Beschwerden, sowie deren Auswirkungen im Alltag erfasst. Anhand der Auswertung der Fragebögen, sowie der Anzahl der Exazerbationen werden vier klinische Gruppen A-D definiert (Tabelle 2) [16, 35].

Tabelle 2: Klinische Schweregradeinteilung nach GOLD bis 2023 [16, 37]

Patientengruppe nach GOLD	Spirometrische Schwere	Exazerbationen pro Jahr	Klinische Symptomatik
GOLD A	GOLD I-II	≤ 1 ambulant	Wenig symptomatisch ¹
GOLD B	FEV ₁ $\geq 50\%$	≤ 1 ambulant	Stark symptomatisch ²
GOLD C	GOLD III-IV	≥ 2 oder eine stationär	Wenig symptomatisch ¹
GOLD D	FEV ₁ $<50\%$	≥ 2 oder eine stationär	Stark symptomatisch ²

¹ Wenig symptomatisch: mMRC ≤ 1 Punkte, CAT < 10 , CCQ < 1 , ² Stark symptomatisch: mMRC ≥ 2 , CAT ≥ 10 , CCQ ≥ 1

Eine überarbeitete Klassifikation aus dem Jahre 2023 beschreibt nun lediglich noch die COPD GOLD Gruppen A, B und E, wobei die Gruppe E die vorherigen Gruppen C und D unabhängig von der Symptomschwere umfasst. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung erfolgte die Erfassung des COPD-Stadiums noch als GOLD A-D, sodass in der hier vorliegenden Arbeit ebenfalls die ältere Stadieneinteilung verwendet wird.

Bei entsprechender Klinik erfolgt häufig eine weitere radiologische Bildgebung, wodurch sich das Emphysem weiterhin in eine heterogene und homogene Gruppe einteilen lässt (siehe Abbildung 4). Das heterogene Emphysem zeichnet sich durch meist größere, in Gruppen lokalisiert stehende Bläschen aus, während sich das homogene Emphysem kleinblasig und disseminiert über die gesamte Lunge verteilt.

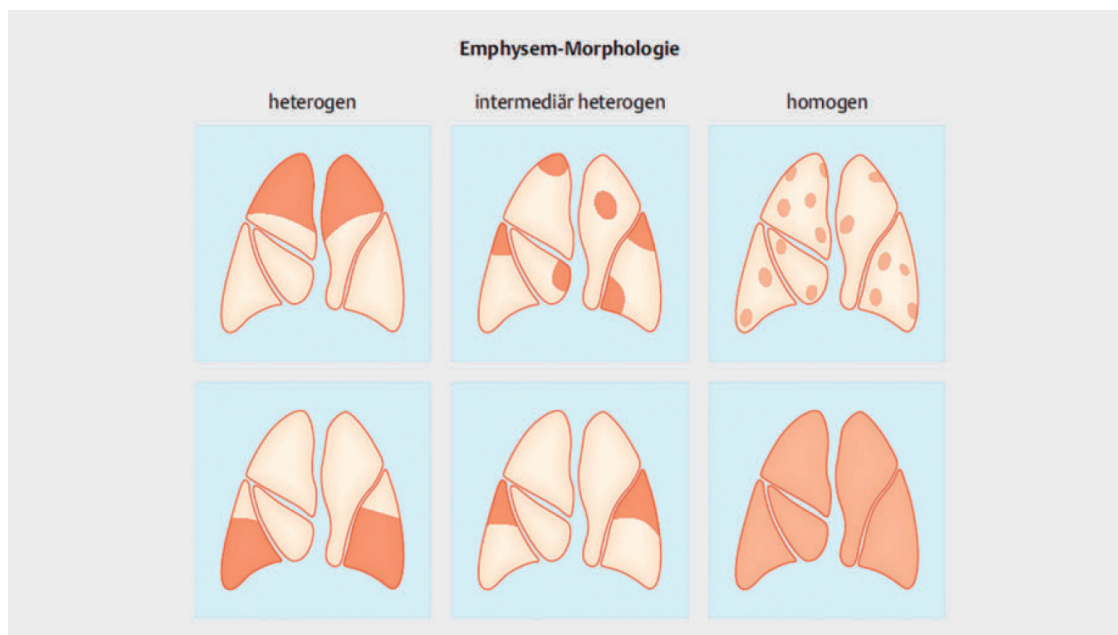


Abbildung 4: Einteilung des Lungenemphysems nach Morphologie. Abbildung aus Caviezel et al., Emphysemchirurgie - State of the Art 2016, Zentralbl Chir 2016; 141 (Suppl. 1): S26-S34, DOI: 10.1055/s-0042-112026. Reproduziert mit Erlaubnis des Georg Thieme Verlags KG. [38]

1.8 Therapie

1.8.1 Grundlegende konservative Therapieprinzipien

Im Vordergrund der konservativen Therapie steht insbesondere eine Änderung des Lebensstils. Allen Patienten ist dringend eine Nikotinkarenz anzuraten, um eine weitere Schädigung der Lunge vorzubeugen und eine optimale Wirkweise der Medikation sicher zu stellen [39]. Weiterhin nimmt auch die Patientenedukation eine essentielle Rolle ein. Diese beinhaltet eine ausführliche Aufklärung über die Entstehungsweise der Erkrankung, die klinische Ausprägung, sowie die Behandlungsmöglichkeiten und die korrekte Handhabung der Inhalationsgeräte. Zum Schutz des Patienten sollte die Pneumokokken- und Grippe-Schutzimpfung empfohlen werden, da die betroffenen Patienten einem besonders hohen Risiko für schwere Verläufe unterliegen. Weiterhin sollte eine Beratung bezüglich einer möglichen pulmonalen Rehabilitation, sowie eines individualisierten Self-Management-Plans erfolgen. Um eine optimale Krankheitskontrolle zu erreichen, sollten auch etwaige Komorbiditäten therapiert werden [40]. Die Erstlinientherapie stellt heutzutage die medikamentöse inhalative Therapie dar.

1.8.2 Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie bildet seit Jahrzehnten die Grundlage der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Die inhalative Therapie gilt dabei unter Voraussetzung der korrekten Handhabung als die wirkungsvollste Therapie der obstruktiven Atemwegserkrankungen [41, 42]. Die gute Wirkung der inhalativen Arzneimittel lässt sich dabei auf eine hohe lokale Wirkstoffkonzentration bei geringerer Gesamtdosis, einem besseren Nebenwirkungsprofil und raschen Wirkeintritt zurückführen [43]. Patientenschulungen zur richtigen Handhabung der Inhalationstechnik stellen eine enorm wichtige Komponente der Therapie dar [44, 45].

1.8.2.1 Bronchodilatoren

Zu den Bronchodilatoren zählen die Anticholinergika (beispielsweise Ipratropiumbromid), die Beta-2-Sympathomimetika (beispielsweise Salbutamol oder Salmeterol) und die Methylxanthine (beispielsweise Theophyllin). Diese bewirken eine Erweiterung des Lumens der Bronchien durch eine Relaxation glatter Muskelzellen in der Bronchialwand und führen dadurch zu einer Abnahme des Atemwegswiderstandes. Die Reduktion der Obstruktion ermöglicht ein Entweichen der gefangenen Luft (sog. „trapped air“) aus den Alveolen, sodass die statische und dynamische Überblähung der Lunge abnimmt, und der Patient in Ruhe und in körperlich anstrengenden Situationen länger leistungsfähig bleibt.

Die Bronchodilatoren zählen zu der Basismedikation in der Therapie der COPD. Bei den Anticholinergika (muscarin antagonist, MA) und den Beta-2-Sympathomimetika (beta-2-agonist, BA) wird zwischen kurzwirksamen (short-acting, SA) und langwirksamen (long-acting, LA) Wirkstoffen unterschieden. Die kurzwirksamen Medikamente (SAMA, SABA) finden vor allem in der bedarfsorientierten Initialtherapie Anwendung, um eine rasche Linderung der Beschwerden zu erreichen. Langwirksame Wirkstoffe (LAMA, LABA) hingegen werden den kurzwirksamen Stoffen in der Dauertherapie vorgezogen und bewirken eine Verbesserung der Symptomatik und der Lungenfunktion [2].

Als wichtigstes Methylxanthin ist Theophyllin zu nennen, welches in der Vergangenheit breite Anwendung in der Therapie der COPD fand. Heutzutage wird Theophyllin wegen seiner geringen therapeutischen Breite und schlechter Verträglichkeit nur noch selten und nur in der Alternativtherapie bei Versagen der LAMA/LABA eingesetzt [2].

1.8.2.2 Antiinflammatorische Medikamente: Inhalative Kortikosteroide

Inhalative Corticosteroide (ICS) wie Fluticason oder Budesonid supprimieren die Immunantwort und setzen auf diese Weise die Entzündung in den Bronchien herab. Der Einsatz inhalativer Corticosteroide ist jedoch aufgrund ihrer geringen Wirksamkeit und ihrem hohen Nebenwirkungsprofil umstritten, eine Monotherapie für Patienten mit COPD wird derzeit nicht empfohlen [2].

ICS werden vornehmlich in der Therapie schwerer Exazerbationen, einer COPD mit asthmatischer Komponente, sowie als Eskalationstherapie in Kombination mit LAMA und LABA eingesetzt [2].

1.8.2.3 Alpha-1-Protease-Inhibitor-Substitution bei Mangel

Bei Patienten mit hereditärem α_1 -Antitrypsin-Mangel kann durch eine Substitution des fehlenden Enzyms eine Verlangsamung der Emphysementstehung erzielt werden. Dies zeigt sich in einer geringeren jährlichen FEV₁-Abnahme [46, 47].

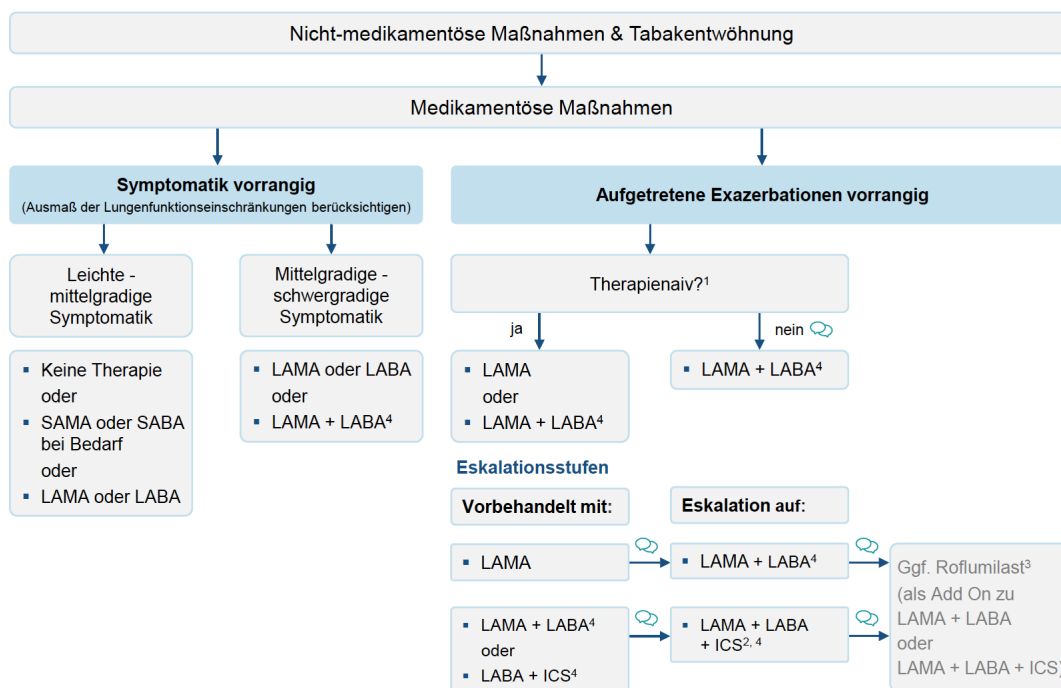
Aufgrund der hohen Kosten für das aus humanem Plasma gewonnene Enzym sowie der limitierten Wirkung, ist diese Behandlung den Patienten mit einem α_1 -Antitrypsin-Mangel bei einer FEV₁ von 30-65% vorbehalten [16].

1.8.2.4 Therapiealgorithmus der medikamentösen Langzeittherapie

Die medikamentöse Langzeitbehandlung der COPD erfolgt nach dem Therapiealgorithmus der Versorgungsleitlinie COPD 2021 (siehe Abbildung 5) [48]. Zu Beginn

einer leichtgradigen COPD wird der Patient mittels einer Monotherapie mit einem Bronchodilatator behandelt. Bei unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie sollte eine kombinierte sympathomimetische und anticholinerge Therapie erfolgen. So kann eine stärkere Wirkung bei gleichbleibend niedrigem Nebenwirkungsprofil, sowie eine Besserung der Lungenfunktion und des Gesundheitsstatus erreicht werden [40, 49-51]. Im Rahmen der weiteren Eskalation stehen neben bronchodilatatorischen Medikamenten auch inhalative Kortikosteroide und Phosphodiesterase-4-Inhibitoren (beispielsweise Roflumilast) zur Verfügung.

Für die Therapie der akuten Exazerbation kommen, abhängig von der Schwere, verschiedene Möglichkeiten, wie die Gabe von Bronchodilatoren, systemischen Glukokortikoiden, Antibiotika, Sauerstoffsufflation über eine Nasenbrille oder Maske sowie eine intensivmedizinische Betreuung in Betracht [2].



☞ Vor jeder Eskalation ist die Adhärenz zur medikamentösen Therapie sowie die Inhalationstechnik zu prüfen.

¹ Bei bereits mit der Kombination LABA/ICS vorbehandelten Patient*innen ist die Überprüfung der Indikation für eine ICS-Gabe zu prüfen.

² Die Kombination LABA/LABA/ICS kann bei höheren Eosinophilenwerten zum Einsatz kommen. Vor Eskalation ist generell die Indikation für ein ICS zu prüfen.

³ Die Gabe von Roflumilast ist bei Patient*innen mit COPD möglich, die trotz Therapie wiederholt exazerbieren, dem "chronische Bronchitis"-Phänotyp zuzuordnen sind und eine FEV1 < 50% haben. Roflumilast kann hierbei als Add On sowohl zusätzlich zu der Kombination LABA/LAMA als auch zu LABA/LABA/ICS gegeben werden.

⁴ Wenn Patient*innen mit COPD über einen längeren Zeitraum beschwerdearm oder beschwerdefrei sind; sie von einer Eskalation nicht profitieren oder unerwünschte Nebenwirkungen auftreten, ist die Möglichkeit der Deeskalation medikamentöser Therapiemaßnahmen unter engmaschiger Kontrolle zu prüfen.

LAMA: Langwirkende Anticholinergika (long-acting muscarinic antagonist), LABA: Langwirkende Beta-2-Sympathomimetika (long-acting beta2-agonist), ICS: Inhalatives Corticosteroid, SABA: kurzwirkende Beta-2-Sympathomimetika, SAMA: kurzwirkende Anticholinergika

© ÄZQ – NVL COPD, 2. Auflage

Abbildung 5: Medikamentöse Langzeittherapie, Abbildung aus der nationalen Versorgungsleitlinie COPD 2021 der Bundesärztekammer, der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Seite 62, DOI: 10.6101/AZQ/000477 [48]

1.8.3 Nichtmedikamentöse Therapie

1.8.3.1 Langzeit-Sauerstofftherapie (long-term oxygen therapy, LTOT)

Die Standardtherapie der Hypoxämie besteht in der Langzeit-Sauerstoffgabe über eine Nasensonde. Die Indikation für eine LTOT ist ein paO_2 in Ruhe von $\leq 55\text{mmHg}$ bzw. 50-60mmHg bei einem gleichzeitig bestehendem Cor pulmonale [52]. Die Sauerstoffgabe sollte über mindestens 16 Stunden täglich erfolgen und kann das Langzeitüberleben bei korrekter Anwendung signifikant verbessern [53, 54].

1.8.3.2 Nichtinvasive Beatmung (Non-invasive Ventilation, NIV)

Bei einer chronischen Tageshyperkapnie mit einem paCO_2 von $\geq 50\text{ mmHg}$ oder einer nächtlichen Hyperkapnie mit paCO_2 von $\geq 55\text{ mmHg}$ (Indikationsstellung nach der deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. (DGP) [55]) besteht die Therapie in einer außerklinischen Beatmung, meist in nichtinvasiver Form durch Gesichtsmasken [56]. Das Ziel der nichtinvasiven Beatmung besteht in einer Steigerung des Tidalvolumens mit Reduktion der Hyperkapnie, sowie in einer Erholung der Atempumpenmuskulatur. Die Beatmung wird in den meisten Fällen über einen Zeitraum von zirka acht Stunden während der Nachtruhe empfohlen [56]. Die NIV-Therapie verbessert das Überleben von hyperkapnischen Patienten und hat sich in den letzten Jahrzehnten in der Standardtherapie der chronisch ventilatorischen Insuffizienz etabliert [56, 57].

1.8.4 Operative Therapiemethoden

1.8.4.1 Minimalinvasiver Ansatz: Endoskopische Lungenvolumenreduktion (Endoscopic Lung Volume Reduction, ELVR)

Mit der Weiterentwicklung der modernen Medizin etablieren sich zunehmend minimalinvasive Eingriffe, um die Vorteile einer chirurgischen Therapie mit einem niedrigen perioperativen Risiko zu kombinieren. Vor einigen Jahren wurde die endoskopische Lungenvolumenreduktion noch experimentell angewandt, seit 2017 wird die ELVR von den Leitlinien der GOLD und NICE (National Institute for Health and Care Excellence) empfohlen und hat sich seitdem als Standardmethode etabliert [58]. Bei der Intervention werden ein oder mehrere Ventile in einen Bronchus proximal des überblähten Lungenareals eingesetzt. Mithilfe dieser Methode wird eine Resorptionsatelektase geschaffen, indem eingeschlossene Luft entweichen kann und eine erneute Belüftung unterbunden wird. Eine Voraussetzung hierfür stellt die vollständige Separation des stillzulegenden Lungenlappens von seinem Nachbarlappen dar, sodass keine Kollateralventilation durch undichte Fissuren stattfinden kann. Das Ziel

besteht in der Reduktion der Überblähung, sodass sich komprimierte Lungenanteile wieder ausdehnen und am Gasaustausch teilnehmen können. Bei einem gut selektierten Patientengut kann durch die endoskopische Methode eine Reduktion der Hyperinflation bei geringem perioperativem Risiko für Komplikationen und Mortalität, sowie geringeren Kosten erreicht werden [2, 59]. Die ELVR kann zu einer verbesserten elastischen Rückstellkraft sowie einer gesteigerten Effizienz der Atemmechanik und -muskulatur, insbesondere des Zwerchfells, führen [59]. Eine Metaanalyse konnte aufzeigen, dass gut ausgesuchte Patienten von einer ELVR profitieren [60]. Für die Implantation von Ventilen stellten die REACH-Studie [61] und der EMPROVE-Trial [62, 63] milde bis moderate Verbesserungen von FEV₁, der Lebensqualität (mittels des SGRQ erfasst) und des 6-Minuten-Gehtests fest. Bekannte Komplikationen stellen vorrangig Exazerbationen der COPD, die Ausbildung eines Pneumothorax und Ventildysfunktionen dar.

Die Indikation zur ELVR kann gestellt werden, soweit eine schwergradige COPD mit starker Hyperinflation besteht und sonstige (nicht-) medikamentöse Therapien ausgeschöpft sind bzw. keinen entsprechenden Erfolg verzeichnen konnten [58, 59]. Eine wichtige präinterventionelle Diagnostik stellt die Dichtigkeitsprüfung der Fissuren dar, um eine Kollateralventilation des Lungenabschnittes auszuschließen [59]. Ventildysfunktionen treten häufig bei Patienten mit undichten Fissuren oder einer kollateralen Ventilation des stillzulegenden Lungenareals auf, sodass dieses Patientengut nicht für eine ELVR geeignet ist [59]. Im Falle des erfolgreichen Verschlusses des Lungenabschnitts besteht jedoch ein signifikanter Überlebensvorteil (5-Jahres-Überlebensrate: 65,3 vs. 43,9%, $p=0,009$) [64].

1.8.4.2 Chirurgische Therapie: chirurgische Lungenvolumenreduktion (Lung volume reduction surgery, LVRS)

1.8.4.2.1 Geschichtlicher Hintergrund

Das Lungenemphysem galt noch im 19. Jahrhundert als eine unheilbare Krankheit, die rein palliativ behandelt wurde. Im Laufe der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (bis 1950) haben dann einige namenhafte Thoraxchirurgen unterschiedliche experimentelle Verfahren getestet, um das Lungenemphysem zu behandeln.

Die heute bekannte Lungenvolumenreduktion wurde 1958 erstmals durch Otto Charles Brantigan (1904-1981) vorgestellt [65]. Brantigan ging davon aus, dass eine fehlende elastische Rückstellkraft und ein Kollaps der peripheren Bronchiolen zu einer Hyperinflation führen. Sein Ziel war es, funktionsloses Parenchym zu resezieren, um das Verhältnis zwischen Lungenvolumen und zur Verfügung stehenden Thoraxvolumen auszugleichen, damit Atelektasen wieder belüftet werden und sich in dem neu

gewonnenen Raum ausdehnen können [66]. Brantigan führte diese Operationen seit 1950 auf experimenteller Basis durch [67]. Anfangs resezierte er ausschließlich große Bullae, er ging mit der Zeit jedoch auch dazu über, kleine, diffuse Bläschen in überblähten Arealen, und später sogar nichtfunktionales, diffus emphysematös-verändertes Gewebe unter Schutz des dazwischenliegenden gesunden Gewebes zu resezieren. Brantigan erfuhr für sein Operationsverfahren starke Kritik. Die Lungenvolumenreduktion wurde aufgrund einer hohen Mortalität von 16-20% als zu risikoreich angesehen und nicht weiter angewandt [66].

Das Verfahren der Lungenvolumenreduktion als ultima ratio der Therapie des Lungenemphysems fand bis in die 1990er Jahre keine weitere Beachtung mehr, bis es schließlich durch Joel Cooper wiederentdeckt und 1994 als mögliche Therapie zur Überbrückung der Wartezeit bis zur Lungentransplantation vorgestellt wurde [68, 69].

1.8.4.2.2 Chirurgischer Ablauf

Die chirurgische Lungenvolumenreduktion beschreibt eine Therapiemethode der COPD, bei der emphysematös stark destruierte Areale der Lunge unter Belassen des gesunden Gewebes reseziert werden. Dadurch soll im Brustkorb mehr Platz für die Ausbreitung des gesunden Lungengewebes geschaffen und eine Suffizienz der Atemmuskelpumpe erreicht werden. Die LVRS gilt als ultima ratio und palliativer Ansatz bei Patienten, welche auf konservativem Wege keine Beschwerdefreiheit erreichen können, durch die Erkrankung stark eingeschränkt und einer ELVR aufgrund undichter Fissuren und daraus resultierender Kollateralventilation nicht zugänglich sind. Die LVRS dient bei einigen Patienten ebenfalls als Überbrückung der Wartezeit bis zur Lungentransplantation.

Die Operation wird in Vollnarkose und in Ein-Lungen-Ventilation durchgeführt. Sie kann sowohl ein-, als auch beidseitig erfolgen, bei Letzterem ebenfalls ein- oder zweizeitig. Der Zugang zur Lunge erfolgt in der Regel seitlich im Intercostalraum als minimalinvasive video-assistierte Thorakoskopie (VATS) im Sinne der Schlüsselloch-Chirurgie. In einigen Fällen und bei Komplikationen kann der Zugang auch über eine laterale (Mini-)Thorakotomie oder eine mediane Sternotomie erfolgen. Der minimalinvasive Zugang besteht aus drei, zirka 2cm messenden Inzisionen zur Eröffnung des Thorax und Einbringung der Trokare. Nachdem der Zugang zu der Pleurahöhle geschaffen wurde, erfolgt bei pleuralen Verwachsungen die digitale oder instrumentelle Adhäsiolyse. Anhand der präoperativen Diagnostik (CT, Ventilations-Perfusions-Szintigrafie) sowie des intraoperativen Bildes erfolgt die Resektion der am stärksten destruierten und gut zugänglichen Bereiche. Zumeist betrifft dies den pulmonalen Oberlappen, sodass eine hockeyschlägerartige Resektion von medial, über

die apikale Lungenspitze und von dort nach lateral-kaudal erfolgt. Dabei wird der Übergang vom gesunden zum kranken Gewebe aufgesucht und Letzteres durch einen Stapler abgetrennt. Dabei erfolgt das Setzen der Klammernaht grundsätzlich im gesunden Gewebe, da das destruierte Gewebe keinen ausreichenden Halt bietet. Zur Erhöhung der Stabilität der Absetzungsebene und zur Reduktion von postoperativen Fisteln („Air Leaks“) kann die Klammernaht mit Sealants (Dichtungsmitteln), wie beispielsweise Fibrinkleber, verstärkt werden. Dadurch werden etwaige, kleinste Lücken zwischen den Klammern verschlossen, sodass keine Luft entweichen kann. Bei emphysematöser Zerstörung eines gesamten Lungenlappens ist eine Lobektomie zu bevorzugen. Dies erfolgt in der Regel über eine laterale Thorakotomie.

Nach der Resektion wird eine Dichtigkeitsprobe durchgeführt, um das Austreten von Luft aus der Lunge zu detektieren. Dabei wird die im Situs belassene Restlunge von Seiten der Anästhesie langsam wieder belüftet. Sollte sich dabei eine Luftfistelung darstellen, wird die Klammernaht mit Sealants verklebt oder zusätzlich übernäht. Regelhaft erfolgt die Einlage einer Thoraxdrainage, um postoperativ Flüssigkeit und Luft zu drainieren. Abschließend erfolgt die Entfernung der Trokare und der Verschluss der Zugangswege.

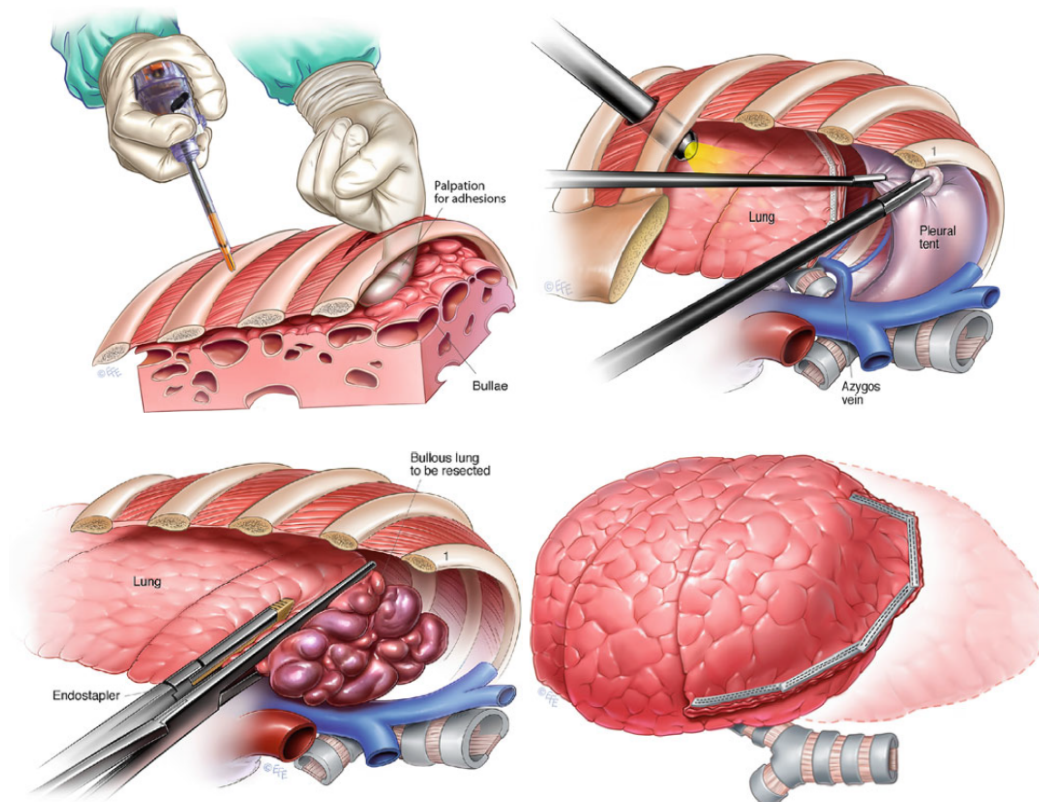


Abbildung 6: Chirurgischer Ablauf einer LVRS: obere Bilderreihe: Präparation des Zugangsweges für die VATS und mechanische Adhäsionsebene, untere Bilderreihe: Resektion bullös veränderten Gewebes durch Endostapler und Z. n. Resektion mit Klammernähten.

Abbildungen aus Dienemann et al. „Chest Surgery“, 2015 im Springer Verlag erschienen, Kapitel „Lung volume reduction surgery“ von S. Welter und G. Stamatis, pp255-262, Springer Surgery Atlas Series, DOI: 10.1007/978-3-642-12044-2_24. Reproduziert mit Erlaubnis von Springer Nature. [70]

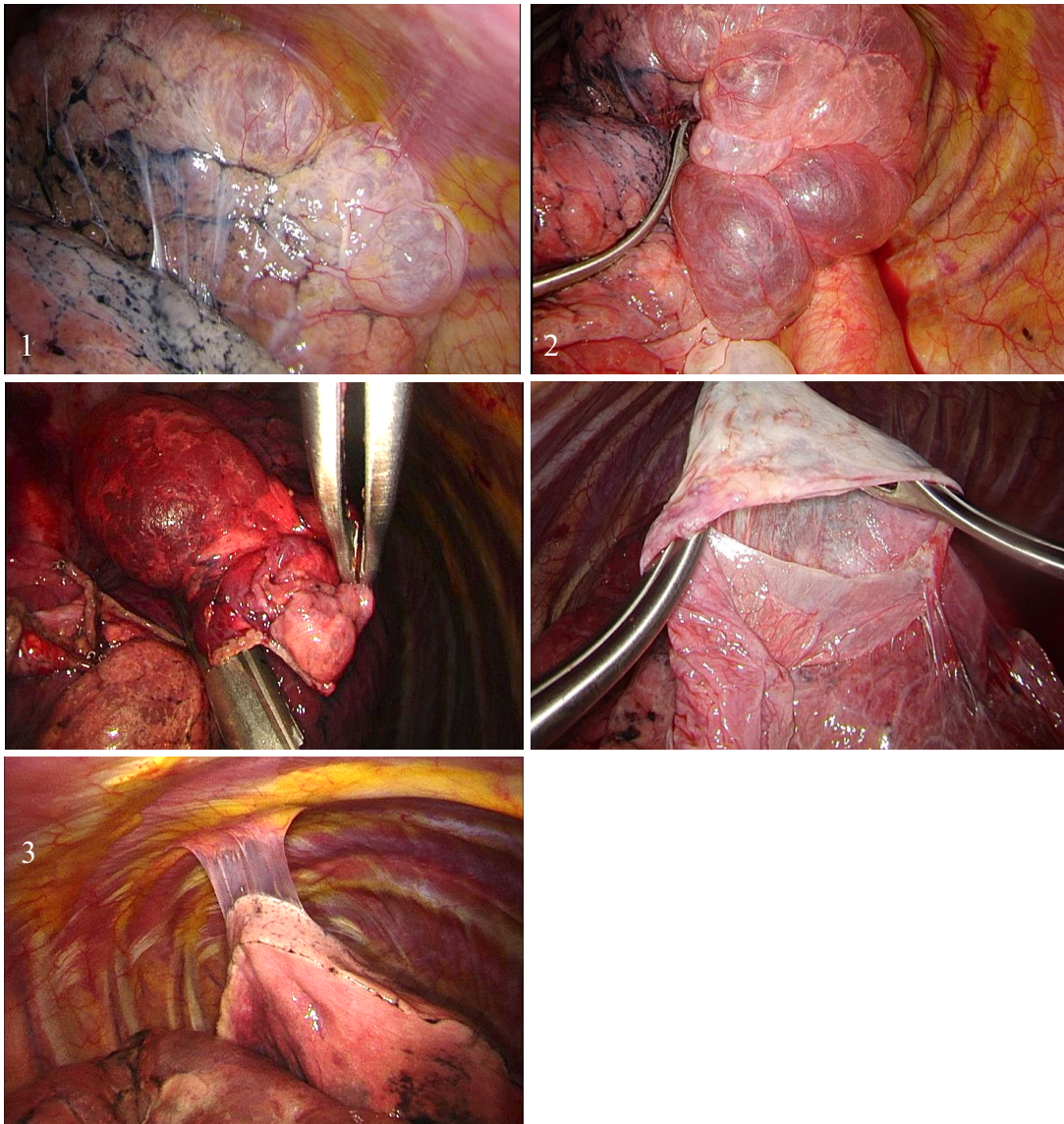


Abbildung 7: Intraoperative Ansichten: Bild 1: Emphysematös verändertes Gewebe und pleurale Verwachsungen, 2: Ausgeprägte Emphyseembullae, 3: Absetzen des kranken Gewebes mittels Endostapler, 4: Eröffnung einer Emphysembulla, 5: Pleurale Adhäsionen
 Intraoperative thorakoskopische Aufnahmen aus der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. C. Schafmayer

1.8.4.3 Lungentransplantation

Das Lungenemphysem erweist sich heutzutage als die weltweit häufigste Indikation für eine Lungentransplantation [2, 71]. Eine Transplantation kann als ultima ratio nach Ausschöpfung der konservativen und chirurgischen Therapie (medikamentös, LTOT, NIV, Trainingstherapie, ELVR, LVRS) in Erwägung gezogen werden [2]. Voraussetzungen für eine Transplantation bestehen unter anderem in einem Alter <65 Jahren, einer hohen intrinsischen Motivation und psychosozialen Stabilität, einer Nikotinkarenz >6 Monate und einer prognostizierten niedrigen 5-Jahres-Überlebensrate

[2, 72, 73]. Von den ca. 4.600 jährlich durchgeführten Lungentransplantationen, werden 36% in Europa vollzogen. Die Wartezeit bis zur einer Lungentransplantation kann stark abhängig von den Patientenkriterien von wenigen Wochen bis zu mehreren Jahren betragen. Neben individuellen Patientenmerkmalen wie beispielsweise der Blutgruppe, entscheidet auch der Lung Allocation Score (LAS) über die Dringlichkeit und die Erfolgsaussicht einer Lungentransplantation und damit über die Wartezeit auf eine Spenderlunge [74].

1.9 Definition von Lebensqualität

“The United Nations recognize, that the enjoyment of the highest attainable standard of health is one of the fundamental rights of every human being without discrimination.” WHO 2005, Bangkok Charter [75].

Die Lebensqualität ist heutzutage eines der wichtigsten Outcomes moderner Forschung und gilt in ihrer Erfassung neben der Effektivität und Nebenwirkung einer Behandlung zu den Hauptzielen einer medizinischen Studie [76]. Trotz einer hohen Anzahl von Studien und Expertenmeinungen gelingt bis heute jedoch noch keine allgemeingültige Definition. Aufgrund individueller Werte, Präferenzen und interkulturellen Unterschieden gestaltet sich eine verbindliche Definition schwierig. Im Allgemeinen bezeichnet Lebensqualität als multidimensionales Konstrukt das subjektive Wohlbefinden einer Person bezüglich seines gesundheitlichen, sozialen und wirtschaftlichen Status und wird in einigen Bereichen mit Lebenszufriedenheit gleichgesetzt. Die medizinische Forschung schränkt diesen Begriff in der Regel ein und befasst sich im engeren Sinne mit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL). Diese umfasst das subjektive Wohlbefinden des Individuums unter Berücksichtigung des Einflusses und der Folgen einer Erkrankung und deren Behandlung auf unter anderem physischer, psychischer und sozialer Ebene. Eine erhaltene gesundheitsbezogene Lebensqualität umfasst demnach viel mehr als nur Gesundheit, obgleich diese ein wichtiger Indikator dafür ist. Gesundheit wird dabei von der Weltgesundheitsorganisation (WHO, 1948) als „ein Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur als Abwesenheit von Krankheit oder Gebrechen“ definiert [77]. Demnach ergibt sich die Lebensqualität weniger daraus, ob der Patient gesund oder krank ist, sondern vielmehr aus den durch den Zustand des Patienten resultierenden Folgen, Einschränkungen oder Möglichkeiten, sowie den individuellen Zielen und Erwartungen des Patienten im Alltag. Nach Auffassung der WHO im Jahr 1993 beschreibt die Lebensqualität „[...] die subjektive Wahrnehmung einer Person über ihre Position im Leben in Relation zur Kultur und den Wertsystemen, in denen sie lebt, und in Bezug auf ihre Ziele, Erwartungen, Standards und Anliegen. Es kann als

multidimensionales Konzept bezeichnet werden, das in komplexer Weise von der physischen Gesundheit der Person, dem psychosozialen Status, dem Grad der Unabhängigkeit, den sozialen Beziehungen, den persönlichen Überzeugungen und dem Bezug zu wesentlichen Merkmalen zur Umgebung einer Person abhängt. [...]“ [78]. Zusammenfassend lässt sich der Begriff Lebensqualität für die Allgemeinheit nur unzureichend definieren, eine einheitliche Definition gibt es nicht. Zumeist stellt sich Lebensqualität aufgrund abweichender Präferenzen individuell sehr unterschiedlich dar und ergibt sich unter anderem aus den Möglichkeiten oder Beschränkungen einer Erkrankung und deren Behandlung, der subjektiven wie objektiven Handlungs- und Funktionsfähigkeit sowie der Lebensführung, genauso wie aus den Zielen, Überzeugungen und Annahmen eines Patienten.

Die Optimierung der Lebensqualität ist seit nunmehr über zwei Jahrzehnten in der Behandlung von Erkrankungen ein hohes Gut und anzustrebendes Ziel. Im Rahmen von chronischen Erkrankungen ohne Möglichkeit auf Heilung rückt die Steigerung der Lebensqualität immer weiter in den Vordergrund. Studien ergeben, dass für Patienten in terminalen Erkrankungsstadien der Erhalt und die Optimierung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eine höhere Relevanz als eine Lebensverlängerung einnimmt [79]. Einige Studien weisen sogar auf einen positiven Effekt bezüglich des Überlebens durch eine Steigerung der Lebensqualität hin [80].

Im Folgenden wird der Begriff „Lebensqualität“ zur besseren Lesbarkeit synonym zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Diese Arbeit bezieht sich dennoch ausschließlich auf die gesundheitsbezogene bzw. krankheitsspezifische Lebensqualität. Abweichungen hiervon werden explizit angegeben.

1.9.1 Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden verschiedene Konzepte und Methodiken zur Erfassung der Lebensqualität diskutiert und angewandt. Dabei werden insbesondere Fragebögen als weitaus häufigstes Instrumentarium verwendet. Aufgrund der großen Auswahl verfügbarer Erfassungsinstrumente stellt insbesondere der Vergleich der erfassten Lebensqualität eine große Herausforderung dar. Gründe hierfür sind nicht nur das Fehlen einer allgemeingültigen Definition, sondern insbesondere die interindividuellen Unterschiede der Wahrnehmung der Lebensqualität. Durch unterschiedliche Präferenzen und Wertevorstellungen lassen sich Patienten untereinander nur schwer miteinander vergleichen. Studien zeigen auch, dass Persönlichkeitsstrukturen Einfluss auf die Lebensqualität nehmen und damit eine

Vergleichbarkeit zusätzlich erschweren [81]. Eine Objektivierung der Lebensqualität ist demnach nur in begrenztem Umfang möglich. Andere Studien bemängeln eine unzureichende Grundlagenforschung, da mit zunehmender Relevanz des Themas das Augenmerk vieler Studien stattdessen eher auf der Entwicklung neuer Erfassungsinstrumente gelegen hätte [82].

Trotzdem lassen sich einige Bereiche herausarbeiten, die sich in den meisten Erfassungsinstrumenten ähneln. Bergner et al. beschreiben als wichtige Dimensionen unter anderem die Symptomlast, Funktionsfähigkeit auf physischer, emotionaler und sozialer Ebene und die Gesundheitswahrnehmung [82]. Lebensqualität ist und bleibt somit subjektiv und kann in diesem Rahmen durch uns nur begrenzt objektiviert und erfasst werden. Nichtsdestotrotz stellen Fragebögen die aktuell beste Möglichkeit dar, um individuelle Werte und Beurteilungen des Patienten sowie seine subjektive Wahrnehmung in die Erfassung zu integrieren [83].

1.10 Relevanz dieser Studie

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung zählt zweifellos zu den häufigsten Alterserkrankungen der modernen Zeit. Sie zeichnet sich durch eine hohe Morbidität und Mortalität aus. Die betroffenen Patienten leiden mit Fortschreiten der Erkrankung unter einer schweren Einschränkung ihrer körperlichen Leistungsfähigkeit und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. In einigen Fällen kann durch die konservative Therapie jedoch keine Symptombefreiung erreicht werden. Auch interventionelle Therapien wie die ELVR weisen Grenzen und Ausschlusskriterien auf. Aus der Schwere der Erkrankung ergibt sich die Notwendigkeit der Erprobung und Validierung neuer therapeutischer Ansätze. Die chirurgische Lungenvolumenreduktion ist ein möglicher Therapieansatz, mit dem bei einem gut selektierten Patientengut eine Linderung der Beschwerden erreicht werden kann.

Trotz der bereits durch das NETT beschriebenen großen Erfolge der LVRS in der neuen chirurgischen Therapie, findet die LVRS heute nach wie vor nur geringe Beachtung in der Therapie einer schwergradigen COPD. Gründe hierfür sind unter anderem eine fehlende Expertise, sowie hohe Mortalitäts- und Komplikationsraten. Deshalb ist es wichtig, die Outcomes der chirurgischen Therapie weiterhin zu erforschen und zu bewerten sowie prädiktive Faktoren für eine erhöhte intra- und postoperative Mortalitäts- und Komplikationsrate zu benennen. Zudem interessieren auch prädiktive patientenbezogene Faktoren für einen hohen oder geringen Profit der Patienten durch die Operation, sodass neue Einschluss- und Ausschlusskriterien definiert werden können. Die Lebensqualität stellt ein bisher nur unzureichend bestimmtes Outcome der LVRS dar. Deshalb ist es bedeutsam, die Einflüsse der Operation auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten weiter zu erforschen. Um eine bessere Informationslage für diese Therapie zu erhalten, ist es wichtig, weitere Studien zu initiieren und den Einfluss der LVRS auf die Lebensqualität zu bestimmen, sodass diese Therapie in Zukunft breitere Anwendung finden und einem gut selektierten Patientengut Linderung verschaffen kann.

2 Zielsetzung und Hypothesen

Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten mit Lungenemphysem zu erfassen und zu bewerten. Zudem sollen patientenbezogene Faktoren auf ihre prädiktive Relevanz in Bezug auf die Veränderung der postoperativen Lebensqualität sowie als sekundären Endpunkt auch auf die Mortalität und Komplikationsrate überprüft werden. Ziel ist es, dadurch die präoperative Indikationsstellung zu optimieren und Patientengruppen zu definieren, welche besonders stark oder ggf. nur wenig von der Operation profitieren.

Schlussendlich sollen die erhobenen Daten mit internationalen Referenzstudien verglichen werden. Diese Studie dient dadurch ebenfalls der Qualitätssicherung der thoraxchirurgischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock.

Hauptthesen:

„Eine chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) führt postoperativ längerfristig zu einer gesteigerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenemphysem.“

„Eine LVRS reduziert signifikant die psychosoziale und physische Belastung durch die Atembeschwerden.“

„Eine LVRS führt zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Aktivität.“

„Eine LVRS führt postoperativ zu einer signifikanten Reduktion der krankheitsspezifischen Symptomatik, insbesondere der Dyspnoe.“

Nebenthesen:

„Klinische Variablen, wie beispielsweise das Alter, das Geschlecht und die Krankheitsschwere, haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualitätsänderung durch eine LVRS.“

„Der Effekt der LVRS auf die Lebensqualität wird durch präoperative lungenfunktionelle Parameter beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass eine hohe FEV₁ sowie ein hoher Tiffeneau-Index die Lebensqualität positiv

beeinflussen und eine Hyperinflation im Sinne eines hohen Residualvolumens die Lebensqualität negativ beeinflusst.“

„Der Effekt der LVRS auf die Lebensqualität wird durch Blutgasparameter moduliert. Es wird angenommen, dass sich eine hohe Oxygenierung und das Fehlen einer Hyperkapnie positiv auf die Lebensqualität auswirken.“

„Patienten mit einem oberlappenbetonten, heterogenen Emphysem profitieren hinsichtlich der Lebensqualitätsänderung stärker von einer LVRS als Patienten mit einem homogenen Emphysem oder einer Lokalisation im Unter- oder Mittellappen.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe ($FEV_1 \leq 20\% + D_{LCO} \leq 20\%$ oder homogenes Emphysem) profitieren signifikant weniger als Patienten der Non-High-Risk-Gruppe.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe profitieren hinsichtlich einer Lebensqualitätszunahme signifikant von einer LVRS.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe weisen eine signifikant höhere Komplikations- und Mortalitätsrate auf.“

„Präoperative Patientencharakteristika und lungenfunktionelle Parameter beeinflussen die perioperative Morbidität und Mortalität.“

„Eine LVRS führt zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches.“

3 Methodik und Materialien

3.1 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische Längsschnittstudie, welche in den Jahren 2019 bis 2021 in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock unter der Leitung von Herrn Univ.-Prof. Dr. med. C. Schafmayer durchgeführt wurde. Über den Ethikantrag und die Zulassung der Studie wurde am 12.12.2019 unter dem Aktenzeichen A2019-0224 beraten und der Antrag positiv beschieden. Es ergaben sich keine Gründe gegen das Forschungsvorhaben.

3.2 Patientenkollektiv

In die Studie wurden Patienten, die sich in den Jahren 2019 und 2020 einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion an der Universitätsmedizin Rostock unterzogen und die Einschlusskriterien unter Beachtung der Ausschlusskriterien erfüllten, aufgenommen. Der Großteil der Patienten befand sich im Vorfeld der operativen Therapie im Rahmen der Evaluation einer chirurgischen Therapie auf der pneumologischen Station. Während dieses Aufenthaltes wurden unter anderem die notwendige präoperative Diagnostik komplettiert und anamnestische Daten erhoben. Anschließend wurde unter Berücksichtigung der Diagnostik und des Patientenwillens durch die behandelnden Pneumologen und Thoraxchirurgen die Indikation zur operativen Versorgung gestellt. Daraus ergab sich ein Patientenkollektiv von 42 Patienten. Ein Patient wurde aufgrund der Diagnose eines Bronchialkarzinoms, eine Patientin aufgrund fehlender Daten bei Ablehnung des Ausfüllens des Fragebogens, retrospektiv aus der Studie ausgeschlossen. Somit umfasst die Studie die Daten von 40 Patienten. Es wurden sowohl elektive, als auch Notfalloperationen in die Studie mit eingeschlossen. Die Operationen erfolgten uni- oder bilateral sowohl bei heterogener als auch homogener Emphysemausbreitung.

3.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Durchführung der Studie wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien gewählt (siehe Tabelle 3):

Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien für die LVRS

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
▪ CT-radiographischer Nachweis eines Emphysems ▪ COPD GOLD Stadium $\geq$ III ▪ Schwergradige Atemwegsobstruktion mit einer forcierten Einsekundenkapazität $FEV_1 \geq 14\%, \leq 55\%$ ▪ Geringe Belastungskapazität ($FEV_1/FVC \leq 70\%$, 6-Minuten-Gehtest $\leq 500m$) ▪ Hyperinflation und Air-Trapping mit Residualvolumen $RV \geq 150\%$ ▪ Subjektiv starke Einschränkung der Lebensqualität ▪ Ausschöpfung der konservativen Therapie ▪ ELVR nicht möglich oder nicht gewünscht ▪ Einverständnis des Patienten	▪ Alter < 18 Jahren ▪ Schwangerschaft ▪ Hohe Belastungskapazität ▪ Fehlende klinische Symptomatik, keine Einschränkung im Alltag ▪ Ein im CT als diffus und für die OP als ungeeignet klassifiziertes Emphysem ▪ Möglichkeit der ELVR zur Versorgung des Emphysems ▪ Schwergradige Komorbiditäten (bspw. kardiale Begleiterkrankungen, Bronchiektasien) mit hohem perioperativem Risiko für Komplikationen ▪ Instabilität des Allgemeinzustandes ▪ Erkrankungen (bspw. pleural, intestinal), die eine Operabilität erschweren ▪ Vorausgegangene Lungentransplantation

3.4 Datenerhebung

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten wurde im Verlauf ihrer thoraxchirurgischen Behandlung dreimalig mittels des uns durch die St. George's University of London zur Verfügung gestellten Saint George's Respiratory Questionnaire erfasst. Dabei handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität bei Menschen mit chronischen obstruktiven Lungenerkrankungen. Der Fragebogen findet breite Anwendung in Studien der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung. Die Fragebögen wurden von den Patienten in einem persönlichen Gespräch in Zusammenarbeit mit einer qualifizierten medizinischen Fachkraft beantwortet, in Zeiten der SARS-CoV-2-Pandemie vermehrt auch telefonisch. Die unterschiedlichen Zeitpunkte der Befragungen decken den präoperativen Zustand sowie zwei Verlaufskontrollen innerhalb der ersten 3 bis 6 und 9 bis 12 postoperativen Monate ab. Die Beantwortung des Fragebogens nahm jeweils etwa 20 Minuten in Anspruch. Davor wurde der Patient über seine Teilnahme an der Studie und den Datenschutz aufgeklärt sowie seine Einverständniserklärung eingeholt. Der präoperative Zustand wurde im Rahmen des stationären Aufenthalts vor der Operation erfasst. Die Follow Ups (Nachbeobachtungs-Zeitpunkte) wurden zumeist zeitgleich mit den postoperativen lungenfunktionellen Parametern in unserer

pneumologischen Ambulanz erhoben. Sollten die Patienten ihre Kontrolle bei einem niedergelassenen Pneumologen wahrgenommen haben, so wurde der Fragebogen telefonisch mit den Patienten erarbeitet. Die Daten wurden aus den Patientenakten, dem digitalen Krankenhausdokumentationssystem SAP® (SAP SE, Sitz in Walldorf, Deutschland), Arztbriefen und aus Vorbefunden vom Hausarzt oder Pneumologen zusammengetragen. Die präoperativen lungenfunktionellen Messungen wurden in der Regel im Rahmen der LVRS-Evaluation während des pneumologischen stationären Aufenthalts ermittelt. Im Falle einer Notfalloperation und dadurch möglicherweise fehlenden Voruntersuchungen, konnte die Mehrzahl der Daten aus Vorbefunden von mitbehandelnden Ärzten und Ärztinnen rekonstruiert werden. Bei fehlendem präoperativem Fragebogen wurde der Patient aus der Berechnung der Lebensqualitätsänderung ausgeschlossen. Fehlende Fragebögen der Follow-Up-Zeiträume wurden als „keine Verbesserung“ gewertet.

3.5 Datenverarbeitung

Die Erfassung und Speicherung der anonymisierten und pseudonymisierten Patientendaten erfolgte im Microsoft®-Programm Access® (Microsoft Corporation, Sitz in Redmond, Washington, USA). Anschließend wurden sie in Excel® (Microsoft Corporation, Sitz in Redmond, Washington, USA) sowie im Statistik-Programm R! (Open-Source-Software, 1992 entwickelt an der Universität Auckland, Neuseeland) zugeordnet und ausgewertet. Die Tabellen und Grafiken wurden im Programm R! und Microsoft Excel® erstellt.

Tabelle 4: Genutzte Programme für die Datenverarbeitung

Funktion	Programm(e)
Datenerfassung	SAP®, digitales Archiv Pegasos, Patientenakten
Datenspeicherung und -zuordnung	Microsoft Access®, Microsoft Excel®
Datenauswertung	Statistik-Programm R!, SGRQ-Scoringmanual
Erstellung von Tabellen	Microsoft Excel®
Erstellung von Grafiken	R!, Microsoft Excel®
Literaturverwaltung	EndNote™ X9
Textverarbeitung	Microsoft Word®

3.6 Erfassung von Daten

Tabelle 5: Auswahl an Daten, die für die Studie erfasst wurden

Anamnese	Diagnostik	Operation und Verlauf	Follow Up
- Alter - Geschlecht - Wohnort - COPD Klassifikation GOLD I-IV und A-D - Anzahl pack years - Zeitpunkt des Nikotinstopps oder Fortführen des Nikotinabusus α_1-Antitrypsinmangel - Komorbiditäten - Body-Mass-Index - ASA-Risikoklassifikation - orale und inhalative Medikation - vorbestehende NIV-Therapie oder LTOT - Listung für eine Lungentransplantation	- Röntgen Thorax (inkl. Frage nach Zwerchfelltieftand) - CT-Thorax inkl. Emphysemkategorisierung (StratX- und Fissurenanalyse, Emphysemindeks) - Spirometrie oder Bodyplethysmografie inkl. FEV₁, FEV₁/FVC, RV, TLC, D_{LCO} - BGA inkl. pH, SaO₂, paCO₂, paO₂ - Ventilations-Perfusionsszintigrafie - Echokardiografie und ggf. Rechtsherzkatheter - Vorausgegangene ELVR	- OP-Dauer - Operateur - Operationsart (Sternotomie vs. VATS; atypische Resektion vs. Lobektomie vs. Segmentektomie vs. Pneumonektomie) - Uni- / Bilaterale Resektion - resezierte Lungenlappen - Extubationszeitpunkt - Dauer ITS-Aufenthalt - Dauer peripherstationärer Aufenthalt - Anlage PDK - Perioperative Antibiotika - Komplikationen: Fistelung, Pneumonie, Pneumothorax, Thoraxdrainage (Dauer), kardiale und gastrointestinale Komplikationen, Tracheotomie, Revisionsoperation, stationäre Wiederaufnahme - Postoperativer O₂- und NIV-Bedarf	- Bodyplethysmografie - BGA - SGRQ

3.7 Der Saint George's Respiratory Questionnaire

Der Saint George's Respiratory Questionnaire wurde 1991 von Paul W. Jones in London entwickelt und veröffentlicht. Der Fragebogen dient der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Erwachsenen mit obstruktiven Lungenerkrankungen wie Asthma bronchiale und der COPD sowie der Veränderung der Lebensqualität nach erfolgter Therapie. Der SGRQ ist ein mehrdimensionales Erhebungsinstrument und wird in die drei Bereiche Symptome, Aktivität und Belastung unterteilt [84].

Symptome (Symptoms Score):

Die Skala erfasst die Schwere und Frequenz der Atemwegsbeschwerden. Die Fragen beschäftigen sich dabei unter anderem mit den klinischen Symptomen Husten, Auswurf und Kurzatmigkeit.

Aktivität (Activity Score):

Die Skala befasst sich damit, inwiefern Aktivitäten zur Atemnot führen oder durch diese limitiert werden. Die Fragen behandeln vorrangig Einschränkungen des Alltags durch die Atembeschwerden.

Belastung (Impact Score):

Gegenstand dieser Skala sind die subjektive Einstellung und Einschränkung des Patienten durch die Erkrankung und die Therapie, sowie die sich daraus ergebende alltägliche und psychosoziale Belastung.

Der Symptomkomplex wird im ersten Teil erfragt, die Bereiche Aktivität und Belastung werden im zweiten Teil des Fragebogens zusammengefasst. Der Fragebogen umfasst insgesamt 50 Fragen mit 76 wertbaren Antworten zur Selbsteinschätzung [85]. Der gesamte Fragebogen kann im Anhang eingesehen werden.

Für den Symptomatik-Komplex werden unterschiedliche Skalen (beispielsweise Frage 1-4: „an den meisten Tagen der Woche“ – „an mehreren Tagen der Woche“ – „an ein paar Tagen im Monat“ – „nur bei Infektionen der Atemwege“ – „gar nicht“), und für den zweiten Teil, bestehend aus Aktivität und Belastung, dichotome Antwortmöglichkeiten (richtig/falsch) verwendet. Eine Ausnahme stellt dabei die letzte Frage des zweiten Teils in Form einer 4-Punkte Likert-Skala dar.

Für jede dieser Subskalen sowie für den gesamten Test werden gewichtete Skalenwerte errechnet. Diese können Werte von 0 bis 100 einnehmen und geben den Grad der Einschränkung der krankheitsbezogenen Lebensqualität an. Dabei bedeutet der Wert 0,

dass der Patient nicht eingeschränkt und der Wert 100, dass der Patient durch die Erkrankung maximal eingeschränkt ist. Jeder Antwortmöglichkeit wurde ein empirisch ermitteltes Gewicht zugeordnet. Dieses wurde im Rahmen einer Studie mit 140 Patienten ermittelt [86].

Die Vergabe der Werte ist im Folgenden dargestellt:

- Jede der 76 Antworten kann mit Werten von 0-100 gewichtet werden.
- Items mit dichotomen Antwortmöglichkeiten: Die Verneinung wird als „Null“ und die Zustimmung mit dem ihrem Item zugeordnetem Gewicht gewertet.
- Items mit bis zu fünf Antwortmöglichkeiten: Jeder Antwortstufe wird ein spezifisches Gewicht zugeordnet.

Die Berechnung der Skalenwerte (englisch: „scores“) erfolgt unter der Voraussetzung der vollständigen Beantwortung aller Fragen wie folgt [84]:

- Die einzelnen Werte der Items einer Skala werden aufsummiert und ergeben den raw score. Dieser wird durch den maximal erreichbaren raw score dividiert und mit 100 multipliziert. Das Ergebnis stellt den Skalenwert dar.

$$\text{Skalenwert} = \left(\frac{\text{erzielter raw score}}{\text{max. erreichbarer raw score}} \right) \times 100$$

Formel 1: Bildung der Skalenwerte beim SGRQ unter der Voraussetzung, dass alle Fragen beantwortet wurden.

- Sollten mehrstufige Items nicht beantwortet worden sein, so werden diese mit dem höchsten Gewicht gewertet und am Ende zum „Missing-Value-Wert“ der jeweiligen Skala aufsummiert. Dieser Wert muss vor der Berechnung des Skalenwertes von dem maximal erreichbaren raw score subtrahiert werden.

Die Berechnung des Gesamtwertes (englisch: „total score“) ist unter Voraussetzung der vollständigen Beantwortung des Fragebogens nachfolgend dargestellt:

- Die drei Skalenwerte werden addiert und durch den maximal erreichbaren Gesamtwert dividiert und anschließend mit 100 multipliziert.

$$\text{Gesamtwert} = \left(\frac{\sum \text{Skalenwerte}}{\text{max. erreichbarer total score}} \right) \times 100$$

Formel 2: Bildung des Gesamtwertes beim SGRQ unter der Voraussetzung, dass alle Fragen beantwortet wurden.

- Sollten Items nicht beantwortet worden sein, muss vor der Berechnung des Gesamtwertes vom maximal erreichbaren total score die Summe der drei „Missing-Value-Werte“ der Skalen abgezogen werden.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die Höhe des Scores und die Lebensqualität negativ miteinander korrelieren. Daraus ergibt sich, dass die Lebensqualität umso besser ist, je niedriger die drei Teilscores und der Total Score sind. Ein hoher Score beschreibt somit eine geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität, ein niedriger Score eine hohe Lebensqualität.

Die deutsche Fassung des SGRQ wurde 2005 von dem Psychologen Dr. phil. Norbert Karpinski validiert. Karpinski konnte für die einzelnen Subskalen Reliabilitätskoeffizienten von $\alpha=0,762$ bis $\alpha=0,845$ und $\alpha=0,991$ für die Gesamtskala ermitteln. Diese Werte unterscheiden sich kaum von den Fassungen anderer Sprachen [84].

Darüber hinaus konnte der Autor des Fragebogens Paul W. Jones mit einer weiteren Studie bestätigen, dass der SGRQ in den Messungen der Krankheitsaktivität mit dem SIP (Sickness Impact Profile) übereinstimmt. Der SIP-Fragebogen ist ein zum Zeitpunkt der Studie bereits etablierter Fragebogen zur Erfassung der Lebensqualität, welcher ebenfalls auf das Patientenkollektiv des SGRQ angewandt werden kann. Die Studie zeigte darüber hinaus auch, dass der Fragebogen geeignet ist, Veränderungen nach einem Jahr in den drei Subskalen sensitiv zu erfassen [85, 86]. Der SGRQ erlaubt den direkten numerischen Vergleich zwischen Patienten und Therapien [85].

3.7.1 Aufschlüsselung der einzelnen Scores im SGRQ

Die Fragen des SGRQ lassen sich in die Bereiche Symptome, Belastung und Aktivität einteilen. Der Themenbereich der Symptomatik beinhaltet Fragen bezüglich der Häufigkeit des Auftretens von Husten, Auswurf, Kurzatmigkeit, Atemgeräuschen (Pfeifen, Keuchen) sowie Exazerbationen. Alle Fragen zur Symptomatik beziehen sich auf den Zeitraum der letzten drei Monate. Die Belastung wird anhand der subjektiven Schwere der Erkrankung, der Einschränkung im Berufsleben sowie im Alltag gemessen. Dabei werden der Einfluss von derzeitigen Beschwerden wie Husten, Kurzatmigkeit, Erschöpfung sowie emotionale Belastung durch Scham, das Gefühl des Kontrollverlustes sowie die Einschränkung durch die Medikamenteneinnahme erhoben. Zusätzlich gibt der Patient explizit die Tätigkeiten an, die er aufgrund der Atembeschwerden nicht ausführen kann (beispielsweise Sporttreiben, gehen, Hausarbeit) und bewertet die subjektive Schwere der Atembeschwerden. Die Skala der Aktivität beinhaltet die Frage nach den Tätigkeiten, bei denen der Patient derzeit in Atemnot gerät und wie sich diese Atembeschwerden auf die Aktivitäten auswirken.

Tabelle 6: Zuordnung der einzelnen Items des SGRQ zu den drei Teilscores

Teilscore	Zugeordnete Items
Symptomatik (Symptoms Score)	Teil 1: Fragen 1-8
Aktivität (Activity Score)	Teil 2: Abs. 2: Fragen 1-7 Abs. 6: Fragen: 1-9
Belastung (Impact Score)	Teil 2: Abs. 1: Fragen 1-2 Abs. 3: Fragen 1-6 Abs. 4: Fragen 1-8 Abs. 5: Fragen 1-4 Abs. 7: Fragen 1-5 Letzte Frage Teil 2 (ohne Nummerierung)

3.8 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung des Datensatzes wurde mithilfe der Statistikprogrammes R! durchgeführt. Es wurden univariate Varianzanalysen (ANOVA), sowie Mittelwert- und Medianvergleiche durchgeführt, um Subgruppen miteinander zu vergleichen sowie Beziehungen zweier Variablen miteinander zu bestimmen. Dabei wurde für normalverteilte Variablen der Wilcoxon-Test genutzt. Es erfolgte zudem eine parallele t-Testung, um eine möglichst große Sicherheit der Ergebnisse zu erzielen. Nicht-normalverteilte Variablen wurden mit Hilfe des Mood-Tests überprüft. Bei Berechnungen über mehrere Zeitpunkte wurde für normalverteilte Variablen eine Varianzanalyse durchgeführt, für nicht-normalverteilte ein Friedman-Test. Zur Kontrolle des Einflusses dritter Variablen wurden zudem multiple lineare Regressionsanalysen bei signifikant veränderten Variablen durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha=0,05$ gewählt. Die einzelnen Fragen des SGRQ wurden zu den drei Teilscores Symptoms, Activity und Impact score, sowie schließlich zum Total score zusammengefasst und mit Hilfe des Scoringmanuals des SGRQ ausgewertet. Für die Auswertung der Daten wurde die Hilfe von Herrn Dipl.-Demogr. M. Leuchter der Universität Rostock in Anspruch genommen. Die Angabe der Ergebnisse erfolgt in dieser Arbeit, wenn nicht anders angegeben, wie folgt: bei normalverteilten Werten: Mittelwert ($\pm$ SD), bei nicht-normalverteilten Werten: Median (1. Quartil; 3. Quartil).

3.8.1 Grundlagen der multiplen linearen Regression

Zur Bestimmung des Einflusses unabhängiger klinischer Variablen (x-Variable, erklärende Variable) auf die abhängige Variable (y-Variable, beobachtete Variable) wurden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Die abhängige Variable stellte in diesem Fall die Änderung der Lebensqualität vom präoperativen zum postoperativen Zeitpunkt dar. Der postoperative Wert bezieht sich dabei, wenn nicht anders angegeben, auf den ersten Nachbeobachtungszeitraum. Als unabhängige, erklärende Variablen wurden die in der Tabelle 8 dargestellten klinischen Parameter untersucht. Zur Interpretation der Werte wurde neben des p-Wertes ebenfalls das Bestimmtheitsmaß und der Regressionskoeffizient berechnet. Das Bestimmtheitsmaß (Multipler Determinationskoeffizient, R-Quadrat (R^2), Multiple-R-Squared) gilt als Gütemaß der Regression und beschreibt den Anteil der Streuung der abhängigen Variable, der auf die geprüften unabhängigen Variablen zurückzuführen ist. Der in dieser Arbeit genutzte korrigierte R-Quadrat-Wert bezeichnet den angepassten Wert, der die Anzahl der x-Variablen berücksichtigt, da das R^2 mit zunehmender Anzahl der Variablen ansteigt und somit falsch-hohe Werte angibt. R^2 kann Werte zwischen -1 bis +1 annehmen und beschreibt bei einem Wert von +/- 1 einen perfekten Zusammenhang der unabhängigen und abhängigen Variablen. Nach Cohen [87, 88] sind diese Werte in wissenschaftlichen Studien jedoch kaum erreichbar, sodass er zur erleichterten Interpretation der Varianzaufklärung die in Tabelle 7 dargestellten Werte als Faustregel definierte.

Tabelle 7: Von J. Cohen 1988 definierte Werte zur Interpretation des R-Quadrat

Interpretation von R^2 nach Cohen	
schwach	$R^2=0,02$
moderat	$R^2=0,13$
stark	$R^2=0,26$

Zusammenfassend gibt der Regressionskoeffizient den interpretierbaren Effekt des Einflusses der unabhängigen Variable auf die abhängige Variable an.

Zur Beurteilung des Einflusses der Variablen wird die Differenz zwischen dem prä- und postoperativen Score in der Gruppe mit der unabhängigen Variable und der ohne die Variable verglichen. Somit wird der Wert angegeben, um den sich die Differenz des Scores vom prä- zum postoperativen Zustand zwischen den beiden Gruppen unterscheidet. Ein positiver Koeffizient beschreibt dabei eine Zunahme der Differenz. Da vorherige Analysen bereits ergaben, dass sich die QoL-Scores vom präoperativen zum ersten Nachbeobachtungszeitpunkt durchweg in jeder Kategorie verbessert haben,

bedeutet dies, dass die Gruppe mit der Variable eine größere Reduktion des Scores erreicht hat und damit stärker von der OP profitiert hat als die Gruppe ohne Variable. Andersherum stellt ein negativer Koeffizient eine kleinere Differenz zwischen prä- und postoperativen Zustand dar und zeigt somit einen geringeren Benefit an.

Tabelle 8: Aufschlüsselung der in der multiplen linearen Regressionsanalyse überprüften unabhängigen x-Variablen

Präoperative Variablen	Intraoperative Variablen	Postoperative Variablen
• Alter • Geschlecht • COPD-Gruppen GOLD I-IV und A-D • Emphyseart (heterogen vs. homogen) • vorbestehende medikamentöse Therapie (LAMA+LABA vs. LAMA+LABA+ICS) • vorbestehende NIV oder LTOT • vorausgegangene ELVR (ja vs. nein) • präoperative lungenfunktionelle Parameter • Nikotinkonsum (Nikotinstopp vs. persistierender Nikotinabusus) • Anzahl der pack years • Zugehörigkeit zu der Hochrisikogruppe • Vorhandensein von: Komorbiditäten (u. a. Adipositas, Diabetes Mellitus Typ II, Z. n. Thromboembolien, Artherosklerose, metabolisches Syndrom, Vorhofflimmern, Karzinome), alpha-1-Antitrypsinmangel, erhöhter mPAP (> 15mmHg) bzw. pulmonale Hypertonie (mPAP> 25mmHg).	• OP-Dauer • OP-Art (VATS vs. Offen) • resezierter Lappen (OL vs. Non-OL) • Anlage eines Periduralkatheters (PDK) i. R. der Schmerztherapie • Vorhandensein von pleuralen Adhäsionen	• Auftreten von postoperativen Komplikationen • Notwendigkeit zur Re-Operation oder stationären Wiederaufnahme • Aufenthalts-Dauer auf der ITS/IMC und der Normalstation • postoperativer O₂- und NIV-Bedarf

4 Ergebnisse

4.1 Eigenschaften des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv dieser Studie umfasste 40 Patienten, davon 34 männliche und sechs weibliche Studienteilnehmer. Dabei handelt es sich um Patienten, welche sich in den Jahren 2019 bis 2020 an der Universitätsmedizin Rostock einer LVRS in der Abteilung für Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie unterzogen haben. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei 63,3 ($\pm 9,8$) Jahren, 93% der Patienten kamen aus Mecklenburg-Vorpommern. Die Patienten hatten eine schwergradige COPD (85% GOLD IV, 58% GOLD D). Zwei Patienten wurden in zwei unterschiedlichen stationären Aufenthalten bilateral operiert und wurden mit jeder Seite als eigenständiger Patient geführt. Insgesamt 8 Patienten wurden der High-Risk-Gruppe zugeordnet. Diese definiert sich in Anlehnung an das NETT aus folgenden Kriterien: $FEV_1 \leq 20\% + D_{LCO} \leq 20\%$ (oder aufgrund physischer Limitationen nicht durchführbar) oder Klassifikation als homogenes Emphysem [89].

Tabelle 9: Demographische und klinische Daten der Studienpatienten zum präoperativen Zeitpunkt

Patientencharakteristika	N = 40		
Alter (in Jahren)	63,25 ($\pm 9,75$)	Präoperativer Rauchstopp (ja) in Monaten	46 (21;85)
Geschlecht in %		Alpha-1-Antitrypsin-Mangel (ja) in %	2,5
männlich	85	BMI in kg/m²	22,85 ($\pm 3,8$)
weiblich	15	ASA, Anteil in %	
COPD-Stadium spirometrisch (%)		III	42,5
Stadium III	15	IV	57,5
Stadium IV	85	präoperative inhalative Therapie in %	
COPD-Stadium klinisch (%)		LAMA+LABA	57,5
Stadium A	5,2	LAMA+LABA+ICS	42,5
Stadium B	29	präoperative Heim-NIV- Therapie in %	27,5
Stadium C	7,9	präoperative Heim-LTOT- Therapie in %	65
Stadium D	57,9	präoperative Listung für Lungentransplantation in %	7,5
Emphysemklassifikation (%)		vorangegangene ELVR (ja) in %	22,5
Homogen	20	davon Explantation notwendig (%)	55,6
Heterogen	80		
Pack years	45 (30;57)		

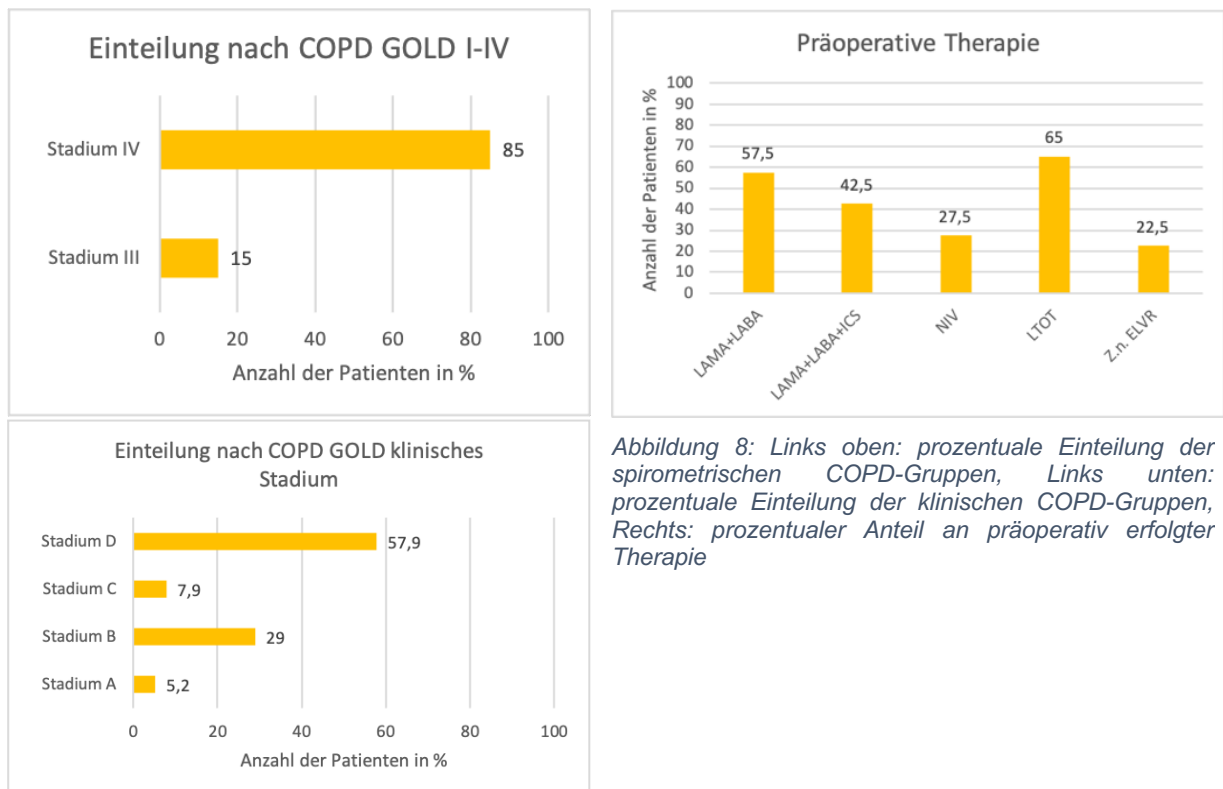


Abbildung 8: Links oben: prozentuale Einteilung der spirometrischen COPD-Gruppen, Links unten: prozentuale Einteilung der klinischen COPD-Gruppen, Rechts: prozentualer Anteil an präoperativ erfolgter Therapie

4.1.1 Prä- und postoperative Lungenfunktion und Blutgase

Die durchschnittlichen präoperativen lungenfunktionellen Parameter ergaben im Allgemeinen eine starke Obstruktion, Hyperinflation sowie eine schwergradige Diffusionsstörung. Die präoperative BGA zeigte in den meisten Fällen eine Hypoxie mit hochnormalen Kohlenstoffdioxidwerten an der Grenze zur Hyperkapnie, sowie Sättigungseinbrüche (siehe Tabelle 10).

Postoperativ zeigte sich eine signifikante Verbesserung der lungenfunktionellen Parameter. Die Werte des ersten Nachbeobachtungszeitraumes ergaben eine reduzierte Obstruktion (FEV_1 +5,8%, $p=0,001$) und eine reduzierte Überblähung (TLC -16%, $p=0,003$, RV -45%, $p=0,002$). Zum zweiten Follow Up zeigten die Parameter nach wie vor bessere Verlaufswerte als die Ausgangswerte, obgleich sich die Verlaufswerte teilweise wieder den Ausgangswerten leicht annäherten. Der Tiffeneau-Index und die Diffusionskapazität besserten sich nicht signifikant.

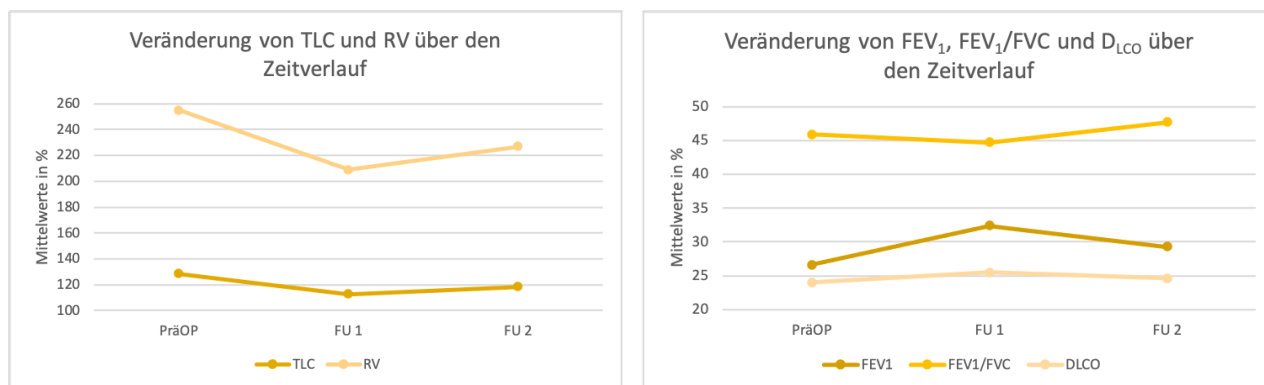


Abbildung 9: Darstellung der prozentualen Veränderung der lungenfunktionellen Parameter

In der postoperativen Blutgasanalyse zeigten sich die Langzeitveränderungen für den pH-Wert, die Sauerstoffsättigung und den Sauerstoffpartialdruck als nicht signifikant. Als einziger Parameter ließ sich beim Kohlenstoffdioxidpartialdruck eine signifikante Reduktion vom präoperativen zum Nachbeobachtungszeitraum nachweisen (Präop./FU1: -0,7kPa, $p=0,002$, präop./FU2 -0,58kPa, $p<0,001$).

Tabelle 10: Prä- und postoperative lungenfunktionelle Parameter und arterielle BGA

Parameter	Präoperativ	FU 1	FU 2
Lungenfunktion			
FEV ₁ in %	26,6±8,9	32,4±10,5	29,3±9,4
FEV ₁ in L	0,83±0,26	0,98±0,27	0,92±0,32
FEV ₁ /FVC	45,9±9,6	44,7±8,3	47,7±10,3
DLCO SB in %	24,2±9,5	25,5±8,8	24,6±8,1
RV in %	254,7±71,1	209,1±47,1	227,4±57,8
TLC in %	128,6±27,9	112,6±15,6	118,5±19
aBGA			
paO ₂ in kPa	8,53±0,98	9±1,6	8,7±1,5
paCO ₂ in kPa	6,2±1,2	5,5±0,76	5,6±0,73
pH	7,42±0,04	7,43±0,03	7,42±0,02
SaO ₂ in %	92,3±2,6	93,1±3,4	92,8±3,6

Normwerte BGA: pO₂: 8,7 – 13,3 kPa [90], paCO₂: 4,6 - 6,0 kPa [90]

4.2 Intraoperative Daten

Die LVRS wurde bei 87,5% der Patienten minimalinvasiv mittels video-assistierter Thorakoskopie durchgeführt. Univariate Varianzanalysen ergaben eine signifikant längere Operationsdauer für video-assistierte Thorakoskopien im Vergleich zu offenen Operationen (Median: 94 vs. 55 Minuten, $p=0,04$). 17,5% der Patienten wurden bilateral reseziert, davon bei mehr als der Hälfte im Sinne einer zeitlich versetzten zweiten OP. Fast jeder zweite Patient wurde an mehr als einem Lungenlappen operiert, davon zu je 70% am Ober- und Mittellappen. Die intraoperative Komplikationsrate lag bei 2,5% (kardiale Arrhythmie).

Tabelle 11: Intraoperative Daten

Intraoperative Daten		N=39
OP-Art in %		
VATS		88
Thorakotomie		13
OP-Dauer in Minuten		
Unilaterale OP	93 (73;124)	
Bilaterale (einzeitige) OP	261 (241;271)	
VATS	94 (76;133)	
Sterno-/Thorakotomie	55 (39;129)	
Bilaterale LVRS in %		17,5
einzeitig		43
zweizeitig		57
Angewandtes OP-Verfahren in %		
atypische Resektion		90
Lobektomie		10

Resektion an folgenden Lappen in %	
Oberlappen	69
Mittellappen	69
Unterbereiche	10
LVRS an > 1 Lappen in %	
ja	41
nein	59
Extubation in %	
im Operationssaal	92
verzögert auf der Intensivstation	8
Pleurale Adhäsionen (ja) in %	72
Perioperative Anlage eines Periduralkatheters in %	72
Intraoperative Antibiotika-Gabe in %	69

N=39 bei Versterben eines Patienten bei der Eröffnung des Thorax, somit liegen zu diesem Patienten keine weiteren intra- oder postoperativen Daten vor

4.3 Postoperative Daten und Komplikationen

97% der Patienten sind aufgrund der schwerwiegenden Grunderkrankung postoperativ geplant auf die Intensivstation oder die Intermediate-Care-Station verlegt worden. Die mittlere Aufenthaltsdauer betrug dort 2 (2;5) Tage. Nach Verlegung auf eine periphere chirurgische Station betrug die Aufenthaltsdauer bis zur Entlassung im Durchschnitt noch 13,2 Tage ($\pm 7,7d$). Die postoperative Komplikationsrate betrug 75%. Dabei ließ sich der gesamte Anteil an Komplikationen auf eine prolongierte Fistelung (75%) von durchschnittlich 16 Tagen zurückführen. Eine prolongierte Fistelung definiert sich durch ein pulmonales Air Leak über eine Dauer von >7 Tagen. 64% der Patienten mit Fistelung

wiesen zudem mehr als eine Komplikation gleichzeitig auf. Bei jedem vierten Patienten war ein Revisionseingriff notwendig, zu 90% erfolgte dabei ein Fistelverschluss. Bei 6 Patienten (15,4%) erfolgte nach Entlassung eine stationäre Wiederaufnahme, führend wegen eines postoperativen Pneumothorax (50%).

Tabelle 12: Postoperative Daten und Komplikationen

Postoperative Daten	N=40	Anzahl der Patienten mit > 1 Komplikation	64
Aufenthaltsdauer ITS / IMC in Tagen	2 (2;5)	Art der Re-Operation, Anteil an Patienten bei n=10	
Aufenthaltsdauer Normalstation in Tagen	13 ($\pm 7,7$)	Fistelverschluss	9 (90%)
Auftreten von postoperativen Komplikationen in %	75	Dekortikation	2 (20%)
Anzahl der Patienten mit Komplikation, intra- und postoperativ, n (%)		Hämatomausräumung	1 (10%)
		davon ≥ 2 gleichzeitig	3 (30%)
Fistelung > 7d	30 (75%)	Grund für Re-Operation	
Pneumonie	6 (15%)	Fistel	8 (80%)
Pneumothorax	12 (30%)	Empyem	2 (20%)
Kardiale Komplikationen	3 (8%)	Nachblutung	1 (10%)
Weichteilemphysem	8 (20%)	Grund für Wiederaufnahme, n=6	
Tracheotomie notwendig	3 (8%)	Kardialer Pleuraerguss	1 (17%)
Sonstige Komplikationen	5 (13%)	Pneumothorax	3 (50%)
Re-OP notwendig	10 (25%)	Pleuraempyem	1 (17%)
		Pneumonie	1 (17%)

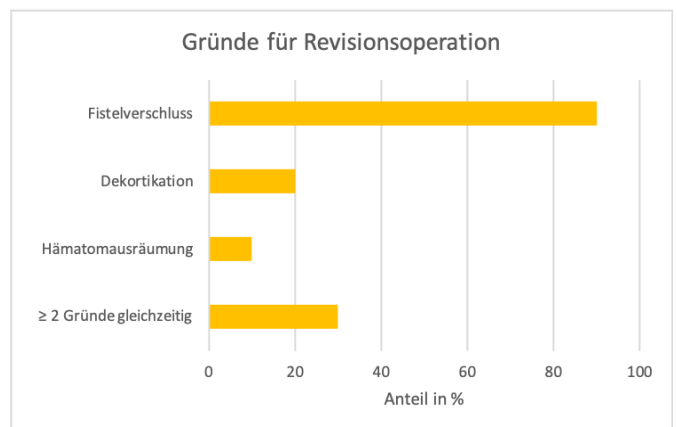
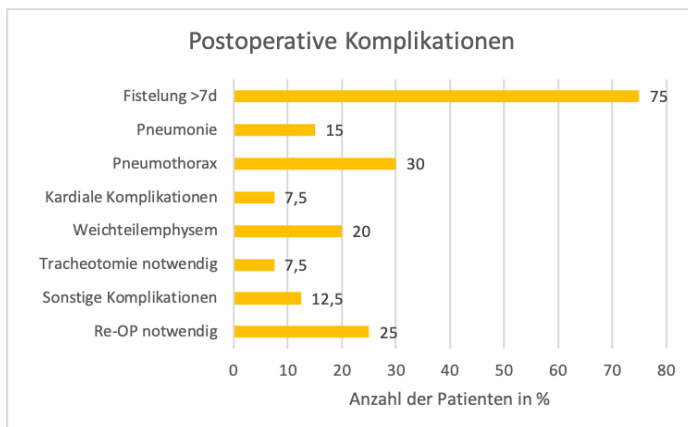


Abbildung 10: Links: Prozentuale Aufschlüsselung der postoperativen Komplikationsrate, rechts: Gründe für Revisionsoperationen in prozentualen Anteilen.

4.3.1 Mortalität

Die intraoperative Mortalitätsrate betrug 2,5% (ein Patient). Die 30-Tages-Mortalität betrug 5%, die 90-Tages-Mortalität 10%, beides exklusive der intraoperativen Mortalität. Nach einem Jahr lebten noch 85% der Patienten. Ein Patient verstarb intraoperativ an Kammerflimmern aufgrund einer Perikardverletzung bei Eröffnung des Thorax noch vor der Durchführung der LVRS. Zwei Patienten verstarben im stationären Verlauf an einer respiratorischen Globalinsuffizienz. Der Grund für das Versterben der restlichen drei Patienten ist uns nicht bekannt, da sie sich zum Zeitpunkt des Versterbens nicht in unserer Behandlung befanden.

Tabelle 13: Mortalitätsraten in %

Mortalität	N	%
Intraoperative Mortalität	1	2,5
30-Tages-Mortalität	2	5
90-Tages-Mortalität	4	10
Ein-Jahres-Überleben	34	85

Intraoperative Mortalität und Ein-Jahres-Überleben bei n=40, 30-Tages- und 90-Tages-Mortalität bei n=39

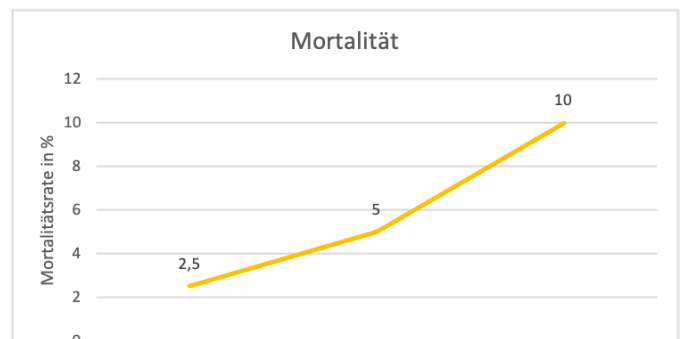


Abbildung 11: Graphische Darstellung der Mortalitätsrate in % zu unterschiedlichen Zeitpunkten, die postoperativen Raten sind exklusive der intraoperativen Mortalitätsrate angegeben

4.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Ergebnisse des SGRQ

Das erste Follow-Up wurde im Mittel nach 151 ($\pm 65,5$) postoperativen Tagen ($\sim 4,9$ Monate), das Zweite nach 302 ($\pm 79,7$) Tagen ($\sim 9,9$ Monate) durchgeführt. Die große Streubreite ergab sich aus der individuellen Terminierung der Kontrollen durch den Patienten sowie COVID-19-pandemiebedingt durch eine Verschiebung elektiver Termine. Die beiden Follow-Ups decken den Zeitraum der ersten 3 bis 6 (FU1) und der ersten 9 bis 12 (FU2) postoperativen Monate ab. Die Veränderung des Gesamtscores, sowie der Teilscores über den Zeitverlauf sind mittelwertgebunden in Tabelle 14, sowie graphisch in Abbildung 12 dargestellt.

Gesamtscore (Total Score)

Die Analysen der präoperativen Fragebögen ergaben einen durchschnittlichen Wert von 63,2 ($\pm 14,8$) Punkten für den Total Score. Zum Zeitpunkt des ersten Follow Ups konnte eine Reduktion um 41% auf 37,3 ($\pm 17,9$) Punkte erreicht werden. Der Punktwert blieb zum zweiten Follow Up stabil, eine weitere Verbesserung konnte nicht verzeichnet werden. Die Veränderung vom präoperativen zum postoperativen Zustand (sowohl FU1, als auch FU2) zeigte sich signifikant mit einem p-Wert von $<0,001$. Zwischen den beiden Nachbeobachtungszeiträumen ergab sich keine weitere signifikante Änderung ($p=0,85$).

Symptome (Symptoms Score)

Präoperativ zeigte sich ein durchschnittlicher Symptoms Score von 59,4 ($\pm 21,8$) Punkten, welcher sich innerhalb der ersten drei bis sechs postoperativen Monate um durchschnittlich 43% auf 33,7 ($\pm 19,4$) Punkte reduzierte. Es erfolgte eine weitere dezente Reduktion um 3,3% zum zweiten Follow Up auf 32,6 ($\pm 16,6$) Punkte. Die Veränderung vom präoperativen Symptoms Score zu den zwei Nachbeobachtungszeiträumen zeigte sich mit $p<0,001$ hochsignifikant. Die Veränderung zwischen den ersten sechs und den anschließenden sechs Monaten war nicht signifikant ($p=0,8$).

Aktivität (Activity Score)

Für den Activity Score ließ sich eine Reduktion des präoperativen Scores von 32% zum ersten und von kumulativ 37% zum zweiten Follow Up nachweisen. Die durchschnittlichen Punktzahlen waren dabei 84,5 ($\pm 14,5$) Punkte für den präoperativen Score, 57,8 (± 26) Punkte für das erste und 53,2 ($\pm 24,1$) Punkte für das zweite Follow Up. Für die Veränderungen vom präoperativen zum postoperativen Zustand zeigten sich signifikante p-Werte von $<0,001$. Die Veränderung vom ersten zum zweiten Follow-Up

war nicht signifikant ($p=0,23$). Der Activity Score zeigte prä-, wie auch postoperativ die stärkste Einschränkung und verzeichnete die geringste Veränderung.

Belastung (Impact Score)

Der durchschnittliche präoperative Score-Wert für den Bereich der Belastung ergab 52,2 ($\pm 18,2$) Punkte. Innerhalb der ersten sechs postoperativen Monate ließ sich eine Reduktion um 49% auf 26,6 ($\pm 17,5$) Punkte verzeichnen. In den nachfolgenden 6 Monaten kam es durchschnittlich jedoch wieder zu einer dezenten Verschlechterung im Sinne eines erneuten Anstieges der durchschnittlichen Punktzahl auf 29,5 ($\pm 18,6$). Die Veränderungen vom präoperativen zum postoperativen Zustand zeigten sich hochsignifikant ($p<0,001$). Nicht signifikant mit einem p-Wert von 0,22 zeigte sich hingegen die Veränderung vom ersten zum zweiten Follow-Up.

Tabelle 14: Darstellung der Veränderung des Gesamt- und der Einzelscores über drei Zeitpunkte

Score / Zeitpunkt	Fragebögen n	Scores Mittelwert ($\pm$SD)
Total Score in absoluter Punktzahl		
präoperativ	38	63,2 ($\pm 14,8$)
FU 1	35	37,3 ($\pm 17,9$)
FU 2	34	37,3 ($\pm 17,3$)
Symptoms Score in absoluter Punktzahl		
präoperativ	38	59,4 ($\pm 21,8$)
FU 1	35	33,7 ($\pm 19,4$)
FU 2	34	32,6 ($\pm 16,6$)
Activity Score in absoluter Punktzahl		
präoperativ	38	84,5 ($\pm 14,5$)
FU 1	35	57,8 (± 26)
FU 2	34	53,2 ($\pm 24,1$)
Impact Score in absoluter Punktzahl		
präoperativ	38	52,2 ($\pm 18,2$)
FU 1	35	26,6 ($\pm 17,5$)
FU 2	34	29,5 ($\pm 18,6$)

FU 1: 1. Follow-Up (3-6 postoperative Monate), FU 2: 2. Follow-Up (9-12 postoperative Monate)

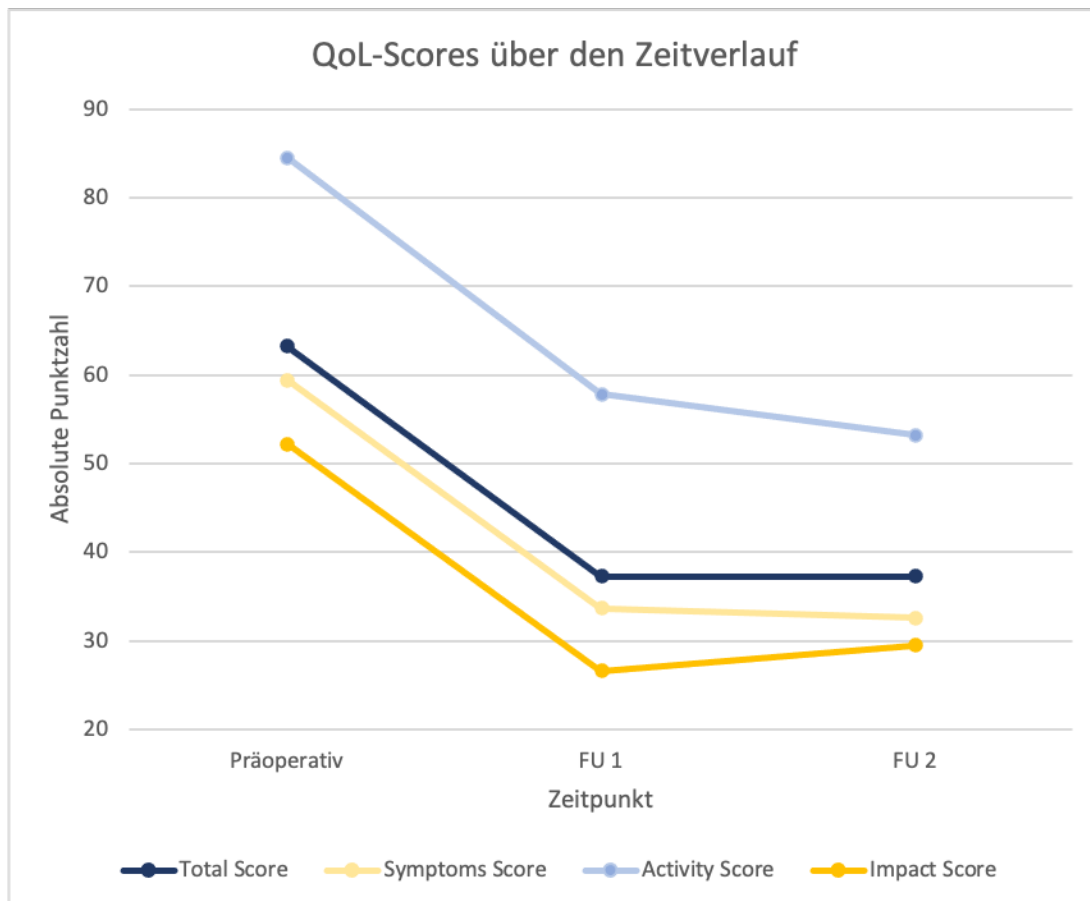


Abbildung 12: Graphische Darstellung der Veränderung des Total Scores und der drei Teilscores über den Zeitverlauf vom präoperativen Zeitpunkt bis zum zweiten Follow-Up

4.4.1 Verbesserung der Lebensqualität

In anderen Studien, wie beispielsweise denen des NETT, wurde eine Verbesserung der Lebensqualität als Reduktion des Scores um mindestens 8 Punkte definiert. Wir prüften ebenfalls, um wie viele Punkte sich der Total Score und die drei Teilscores verändert haben. Dafür analysierten wir die Veränderung vom präoperativen zum ersten Nachbeobachtungszeitraum. Sechs Patienten konnten aufgrund fehlender Daten nicht in die Untersuchung mit eingeschlossen werden. Fünf dieser sechs Patienten verstarben bereits vor dem ersten Follow Up, sodass keine postoperativen Daten erhoben werden konnten, von einem Patienten fehlte der präoperative Fragebogen aufgrund logistischer Probleme. In die weiteren Analysen gingen somit die Daten von insgesamt 34 Patienten ein. Dabei zeigte sich für den Total Score eine Verbesserung im Sinne einer Reduktion um mindestens 8 Punkte bei 85% aller Studienteilnehmer. Für die Teilscores ergaben sich Verbesserungen der Lebensqualität in 74% (Symptoms und Activity Score) bis 82% (Impact Score) der Fälle.

4.4.2 Signifikante Änderungen einzelner SGRQ-Items

Die folgenden Ergebnisse weisen eine Signifikanz für die Änderung vom prä- zum postoperativen Zustand (1. und 2. Follow Up) auf, nicht jedoch für die Änderung zwischen dem 1. und 2. Follow Up. Sollte dies bei einzelnen Items abweichen, so wird darauf hingewiesen. Die entsprechenden p-Werte sind am Ende der folgenden Aufschlüsselung der unten stehenden Tabelle 15 auf Seite 44 zu entnehmen. In Abbildung 13 ist die Veränderung signifikanter Fragen graphisch dargestellt.

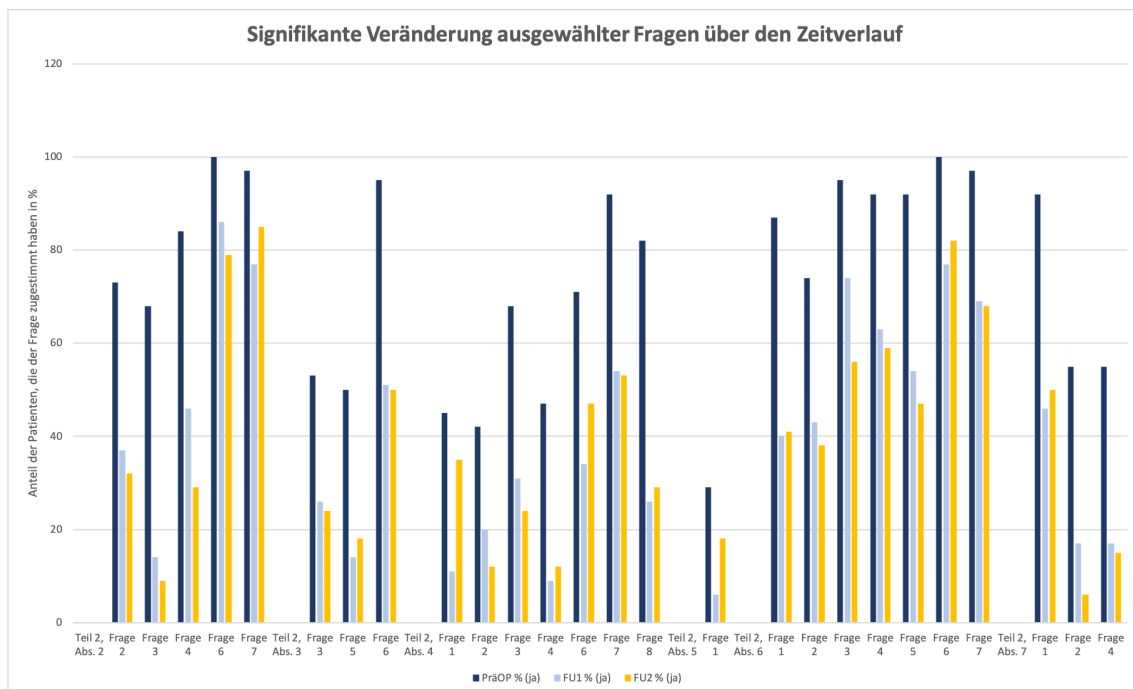


Abbildung 13: Veränderung ausgewählter Fragen über den Zeitverlauf. Dargestellt wird der prozentuale Anteil an Zustimmungen zum präoperativen und zu den zwei Nachbeobachtungszeitpunkten. Bei den Fragen handelt es sich um Fragen mit dichotomen Antwortmöglichkeiten, wobei hier eine Zustimmung als Einschränkung der Lebensqualität zu werten ist (je weniger Zustimmung, desto besser).

Bezüglich der Symptomatik ergab sich eine signifikante Reduktion der Auftretenswahrscheinlichkeit von Kurzatmigkeit, Atemgeräuschen, Exazerbationen (Auftreten und Dauer) sowie eine gesteigerte Anzahl von Tagen ohne Atembeschwerden (SGRQ, Teil 1, Fragen 3-7). Husten und Auswurf (Fragen 1-2) verbesserten sich postoperativ nicht.

Die Items der Aktivität haben sich wie folgt verändert: Es ließ sich eine signifikante Reduktion der Atemnot beim Waschen, Anziehen, (Spazieren-)Gehen, bergauf steigen und beim Sporttreiben nachweisen (Teil 1, Abschnitt 2, Fragen 2-4, 6-7). Beim Treppensteigen zeigte sich eine signifikante Verbesserung vom präoperativen Zustand zum zweiten, jedoch nicht zum ersten Follow Up (Teil 1, Abs. 2, Frage 5). Die Atemnot beim Sitzen oder Liegen besserte sich nicht signifikant (Teil 1, Abs. 2, Frage 1). Zusätzlich zeigte sich eine signifikante Reduktion der Aktivitäten, die durch die

Atembeschwerden beeinträchtigt werden. Patienten gaben postoperativ weniger Beschwerden beim Waschen, Duschen und Anziehen, Gehen in Schritt- und in höherer Geschwindigkeit, Verrichten von Hausarbeit, Treppensteigen und beim Verrichten leichter Tätigkeiten (wie bspw. Einkäufe die Treppe herauftragen, Unkraut jäten, Wandern gehen, Teil 2, Abschnitt 6, Fragen 1-7) an. Für das Verrichten von mittelschweren und schweren Tätigkeiten (wie bspw. Schnee räumen, Garten umgraben, Teil 2, Abschnitt 6, Fragen 8-9) zeigte sich keine signifikante Änderung im Verlauf.

Die restlichen Items ließen sich dem Bereich der Belastung zuordnen und wiesen folgende signifikante Unterschiede auf: Die Patienten gaben an, dass die Atembeschwerden ihnen weniger Probleme bereiten (Teil 2, Abschnitt 2, Frage 1). Zudem ließ sich eine signifikante Reduktion derzeitiger Beschwerden nachweisen: Die Patienten gaben an, beim Reden seltener kurzatmig zu werden, weniger schnell erschöpft zu sein und weniger Schlafstörungen durch Husten zu erleiden (Teil 2, Abschnitt 3, Fragen 3, 5, 6). Schmerzhafter und ermüdender Husten sowie Kurzatmigkeit beim Bücken besserten sich postoperativ nicht signifikant (Teil 2, Abschnitt 4, Fragen 1, 2, 4). Bezüglich der Belastung im sozialen Umfeld gaben die Patienten an, dass sie ihre Atembeschwerden in der Öffentlichkeit als weniger peinlich empfanden, dass die familiäre Belastung durch die Erkrankung reduziert wurde und dass die Patienten bei Atemnot weniger Angst empfanden. Die Gefühle, die Beschwerden nicht im Griff zu haben und gebrechlich oder krank zu sein, haben sich signifikant reduziert. Zusätzlich empfanden die Patienten Sport als risikoärmer und allgemeine Tätigkeiten als weniger mühsam (Teil 2, Abschnitt 4, Fragen 1-4, 6-8). Die Reduktion der Scham in der Öffentlichkeit zeigte sich auch zwischen dem ersten und zweiten Follow Up signifikant verbessert. Trotz der Verbesserungen rechneten viele Patienten auch postoperativ noch mit dem Fortschreiten der Erkrankung, (Teil 2, Abschnitt 4, Frage 5). Bezüglich der Medikation hatten die Patienten weniger das Gefühl, dass die Medikamente nicht helfen (Teil 2, Abschnitt 5, Frage 1). Die Belastung durch die Medikamenteneinnahme zeigte keine signifikante Änderung (Teil 2, Abschnitt 5, Fragen 2-4). Weiterhin zeigt sich eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigung durch die Atembeschwerden: Die Patienten gaben an, mehr Sport zu treiben, auszugehen und leichter Hausarbeit verrichten zu können (Teil 2, Abschnitt 7, Fragen 1-2, 4). Einschränkungen beim Einkaufen und das Gefühl, sich immer in der Nähe einer Sitzgelegenheit aufhalten zu müssen, zeigten keine signifikante Änderung (Teil 2, Abschnitt 7, Fragen 3, 5). Bei der letzten Frage (Teil 2) wurden die Patienten gebeten, selbst einzuschätzen, wie stark die Atembeschwerden sie in Ihrer Lebensführung einschränken. Postoperativ zeigte sich eine signifikante

Besserung, die Patienten empfanden eine reduzierte Belastung durch die Atembeschwerden.

Tabelle 15: Veränderung der einzelnen SGRQ-Items vom präoperativen zum postoperativen Zeitraum

Item	Änderung des Items präoperativ - FU1		Änderung des Items präoperativ - FU2	
	In %	p-Wert	In %	p-Wert
Teil 1				
Frage 1	-	0,2	-	0,09
Frage 2	-	0,1	-	0,07
Frage 3	13↓	0,01	14↓	0,03
Frage 4	32↓	<0.001	26↓	0,002
Frage 5	27↓	<0.001	30↓	<0,001
Frage 6	25↓	<0.001	26↓	<0,001
Frage 7	20↓	<0.001	20↓	<0,001
Frage 8	-	0,2	-	0,2
Teil 2, Abs. 1				
Frage 1	-	<0.001	-	0,004
Frage 2	-	0,5	-	0,3
Abs. 2				
Frage 1	-	0,057	-	0,01
Frage 2	36↓	0,002	41↓	<0,001
Frage 3	54↓	<0.001	59↓	<0,001
Frage 4	38↓	0,001	55↓	<0,001
Frage 5	-	0,08	-	0,02
Frage 6	14↓	0,02	21↓	0,004
Frage 7	20↓	0,01	12↓	0,09
Abs. 3				
Frage 1	-	0,1	-	0,2
Frage 2	-	0,5	-	0,8
Frage 3	27↓	0,03	29↓	0,02
Frage 4	-	0,2	-	0,5
Frage 5	36↓	0,001	32↓	0,006
Frage 6	44↓	<0.001	45↓	<0,001
Abs. 4				
Frage 1	34↓	0,002	10↓	0,5
Frage 2	22↓	0,05	30↓	0,007

↓=Reduktion: Dem Item wurde um o. g. Prozentsatz weniger zugestimmt, ↑=Zunahme: Der Frage wurde mit o. g. Prozentsatz vermehrt zugestimmt.

Frage 4	38↓	<0.001	35↓	0,002
Frage 5	-	1	-	0,2
Frage 6	37↓	0,002	24↓	0,05
Frage 7	38↓	<0.001	39↓	<0,001
Frage 8	56↓	<0.001	53↓	<0,001
Abs. 5				
Frage 1	23↓	0,01	11↓	0,3
Frage 2	-	1	-	1
Frage 3	-	0,62	-	1
Frage 4	-	0,055	-	0,06
Abs. 6				
Frage 1	47↓	<0.001	46↓	<0,001
Frage 2	31↓	0,01	36↓	0,004
Frage 3	21↓	0,02	39↓	<0,001
Frage 4	29↓	0,004	33↓	0,001
Frage 5	38↓	<0.001	45↓	<0,001
Frage 6	23↓	0,002	18↓	0,009
Frage 7	28↓	0,001	29↓	<0,001
Frage 8	-	0,11	-	0,1
Frage 9	-	1	-	1
Abs. 7				
Frage 1	46↓	<0.001	42↓	<0,001
Frage 2	38↓	0,001	49↓	<0,001
Frage 3	-	0,1	-	0,05
Frage 4	38↓	0,001	40↓	<0,001
Frage 5	-	0,3	-	0,3
Letzte Frage	-	0,002	-	-

Die Änderung der Items wird in dieser Tabelle nur für die signifikant veränderten dichotomen Fragen dargestellt. - kennzeichnet Fragen, für die (bei nicht-Signifikanz oder aufgrund einer anderen Skala) keine Berechnung der Änderung dargestellt ist.

Eine Zustimmung bestätigt im SGRQ das Vorliegen eines Symptoms oder einer Einschränkung, eine Reduktion der Zustimmung bedeutet somit je nach Item eine Reduktion der Symptomatik, der Belastung oder der Aktivitätseinschränkung.

Abbildung 14 zeigt eine Heatmap für den zweiten Teil des Fragebogens. Dort werden die dichotomen Fragen aufgeschlüsselt dargestellt, die eine signifikante Veränderung über die Zeit aufwiesen. In den Spalten präOP, FU1 und FU2 wird der prozentuale Anteil der Patienten abgebildet, der der Frage zugestimmt hat. Da die Fragen gezielt die Symptome und Beeinträchtigungen abfragen, spiegelt die Antwort „Ja“ dabei das Vorhandensein des Symptoms und damit eine Einschränkung der Lebensqualität wider. Die Prozentsätze sind zur besseren Veranschaulichung farblich kodiert, die Farbe „Rot“ (= viele Beschwerden) bezeichnet dabei einen hohen Anteil an Patienten mit der Antwort „Ja“, „Grün“ (= wenige/keine Beschwerden) bedeutet, dass nur wenige Patienten der Frage zugestimmt haben. Die Schattierungen (Orange-, Gelbtöne) zeigen weitere Abstufungen der Zustimmungsrates zwischen Rot und Grün. Die Heatmap zeigt in großen Bereichen eine starke Verbesserung der Lebensqualität über den Zeitverlauf (Farbumschlag von Rot auf Gelb oder Grün).

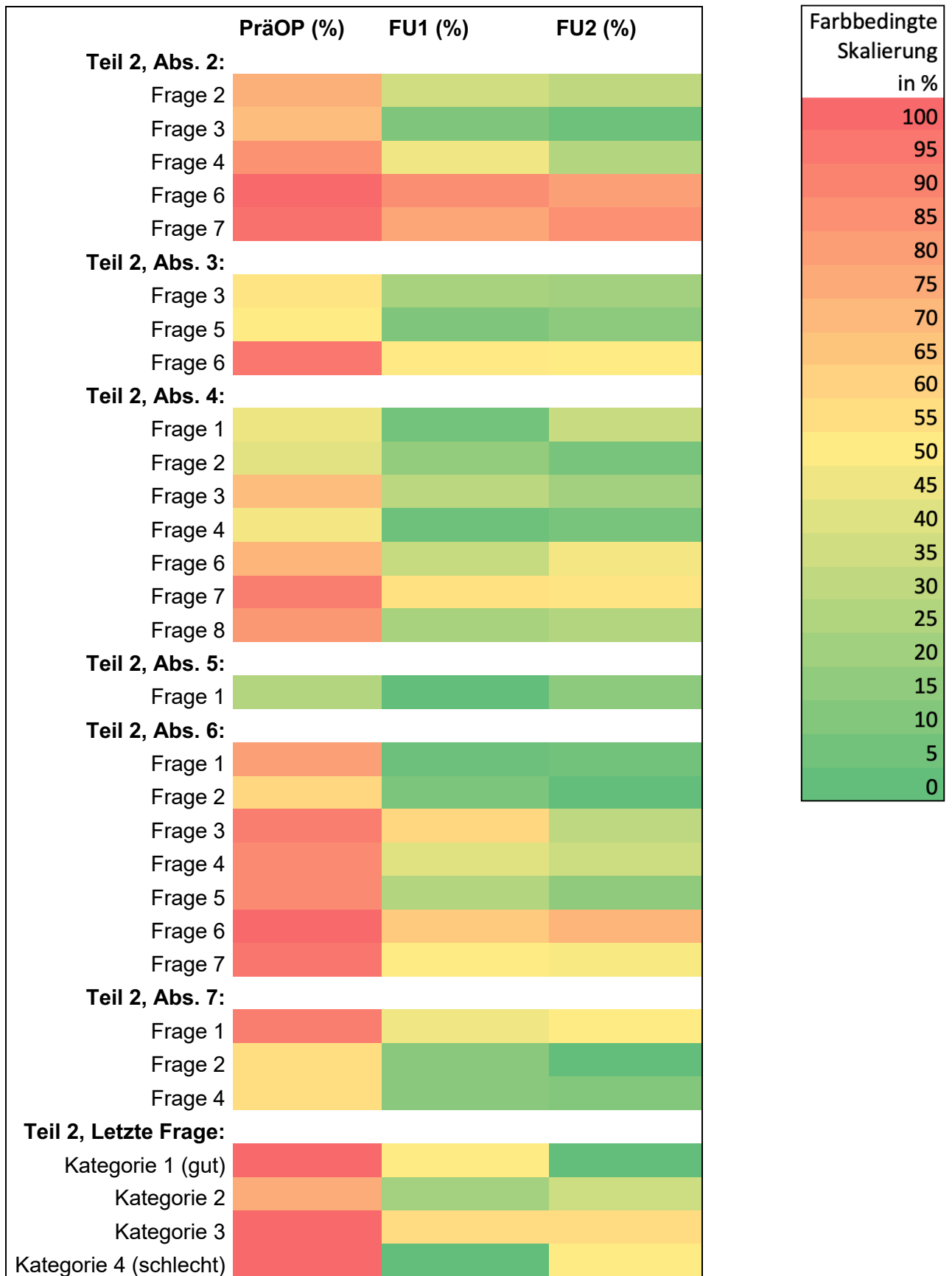


Abbildung 14: Heatmap zu den signifikant veränderten dichotomen Fragen. Rot: Hoher Anteil an „Ja“ (=schlecht), Grün: Geringer Anteil an „Ja“ (=gut), Orange und Gelb: weitere Abstufungen bzgl. der Anzahl an Zustimmungen. Eine Ausnahme bildet die letzte Frage des zweiten Teils, bei der die Anzahl der Zustimmungen pro Antwortmöglichkeit angegeben ist. Grün bedeutet eine Besserung (Kategorien 1 und 2: Zunahme der Bejahung, Kategorie 3 und 4: Abnahme der Zustimmungen), Rot ein schlechter Ausgangswert bzw. eine Verschlechterung

4.4.3 Signifikante Unterschiede der Veränderung der Lebensqualität durch klinische Variablen

Im folgenden Kapitel werden signifikante Korrelationen klinischer Variablen mit den unterschiedlichen Lebensqualitätsbereichen dargestellt.

4.4.3.1 Einfluss des Geschlechtes auf die Lebensqualität

Es zeigten sich geringere (bessere) Lebensqualitätsscores der männlichen Studienteilnehmer im präoperativen Symptoms Score ($p=0,0046$) und im Total Score ($p=0,011$). Für den Impact- und Activity Score zeigte sich eine Reduktion in absoluten Zahlen, jedoch ohne statistische Signifikanz ($p=0,089$ bzw. $p=0,059$). Diese Ergebnisse sind in Abb. 15 als Boxplot-Diagramm dargestellt.

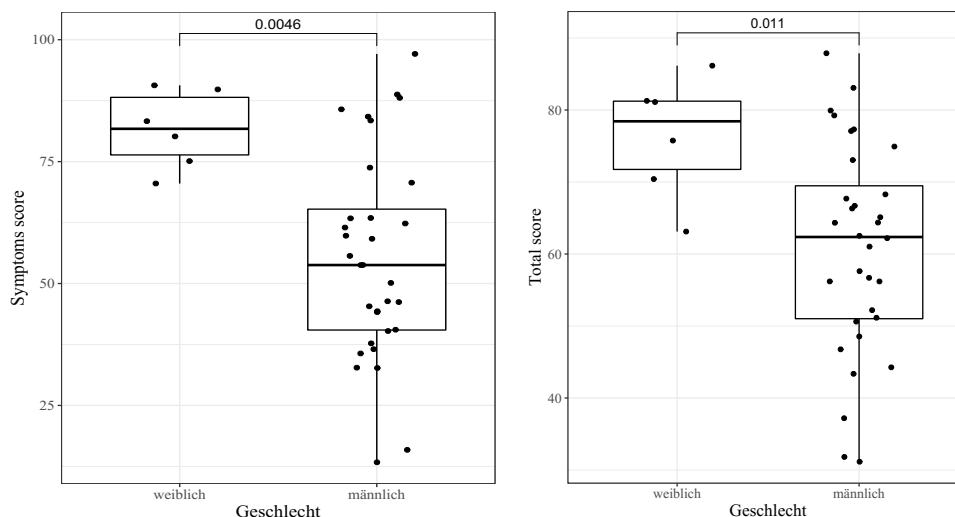


Abbildung 15: Korrelationen des präoperativen Symptoms (links) und Total Scores (rechts) mit dem Geschlecht.

4.4.3.2 Einfluss der COPD-Klassifikation auf die Lebensqualität

Unter Berücksichtigung der Einteilung in die klinischen COPD-Gruppen GOLD A-D ergab die Studie einen signifikanten Unterschied des Total- ($p=0,048$) und des Activity Scores ($p=0,04$) zwischen den COPD Gruppen A und D zu den drei unterschiedlichen Erfassungszeitpunkten. Es zeigte sich ein deutlich besserer Ausgangswert sowie auch besseres Outcome des Total Scores der Gruppe A im Vergleich zu den Gruppen B-D (siehe Abb. 16).

Unter Berücksichtigung der spirometrischen Gruppen COPD GOLD I-IV ergab sich für den Total-, Symptoms- und Impact Score ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen III und IV ($p=0,002$ bzw. $p=0,003$ bzw. $p=0,002$), dabei wies Gruppe III einen

geringeren Ausgangswert und ein besseres postoperatives Outcome auf. Zudem zeigte sich auch innerhalb des zweiten Nachbeobachtungszeitraumes eine anhaltende Verbesserung der Lebensqualität in Gruppe III, in Gruppe IV hingegen zeigte sich in dem zweiten Nachbeobachtungszeitraum bereits eine erneute dezente Annäherung an den Ausgangswert im Sinne einer erneuten Verschlechterung (siehe Abb. 16).

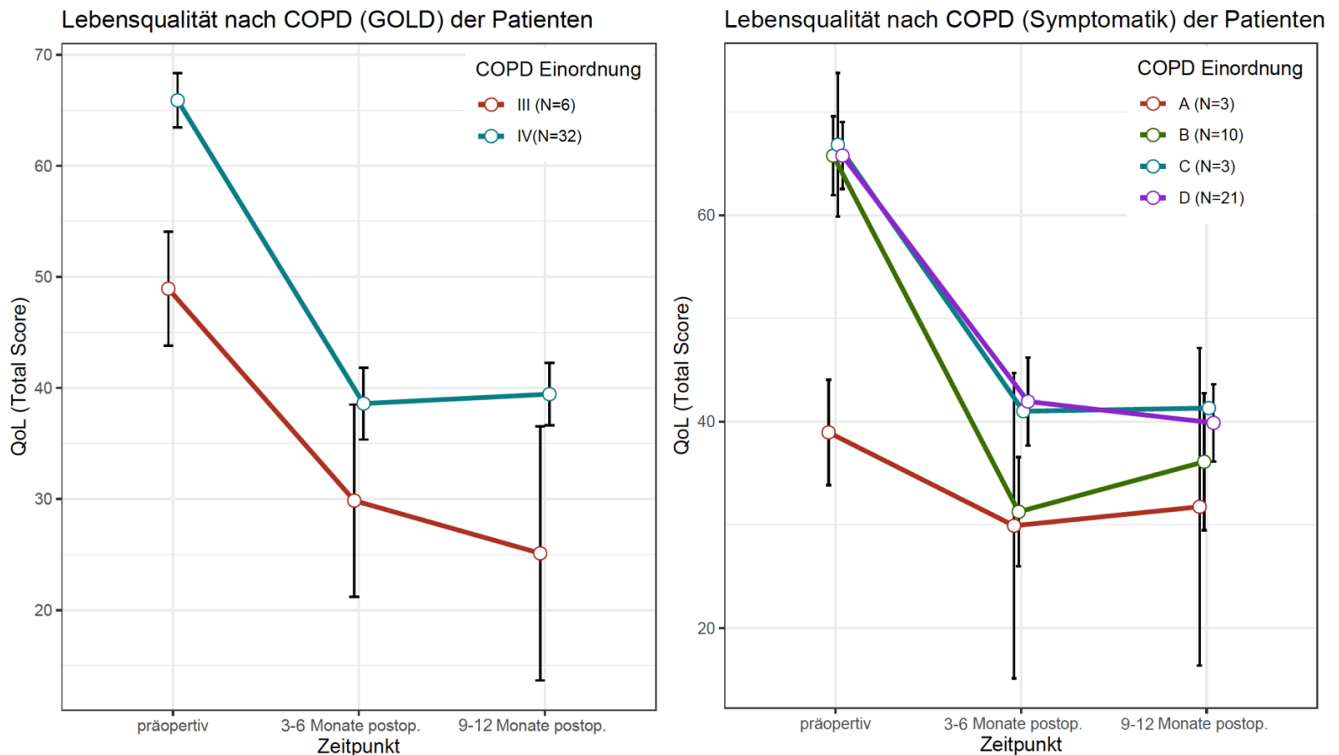


Abbildung 16: Links: Veränderung des Total Scores über den Zeitverlauf unter Berücksichtigung der COPD Gruppen GOLD III-IV. Rechts: Veränderung des Total Scores über den Zeitverlauf unter Berücksichtigung der COPD Gruppen GOLD A-D

4.4.3.3 Einfluss präoperativer BGA und Lungenfunktion auf die Lebensqualität

Es ergab sich eine negative Korrelation des präoperativen paO_2 mit dem Impact Score ($r=-0,41$, $p=0,014$). Demnach ergibt sich ein umso besserer präoperativer Impact Score, je höher die präoperative Oxygenierung des Blutes ist. Gleichzeitig ließ sich eine positive Korrelation der präoperativen Lebensqualität und des Kohlenstoffdioxidgehaltes des Blutes nachweisen ($r=0,34$, $p=0,045$). Der Activity Score steigt und verschlechtert sich dadurch mit ansteigendem paCO_2 . Zusammenfassend geht eine respiratorische Insuffizienz mit einer schlechteren Lebensqualität einher. Diese Ergebnisse sind in Abb.17 als Streudiagramm dargestellt.

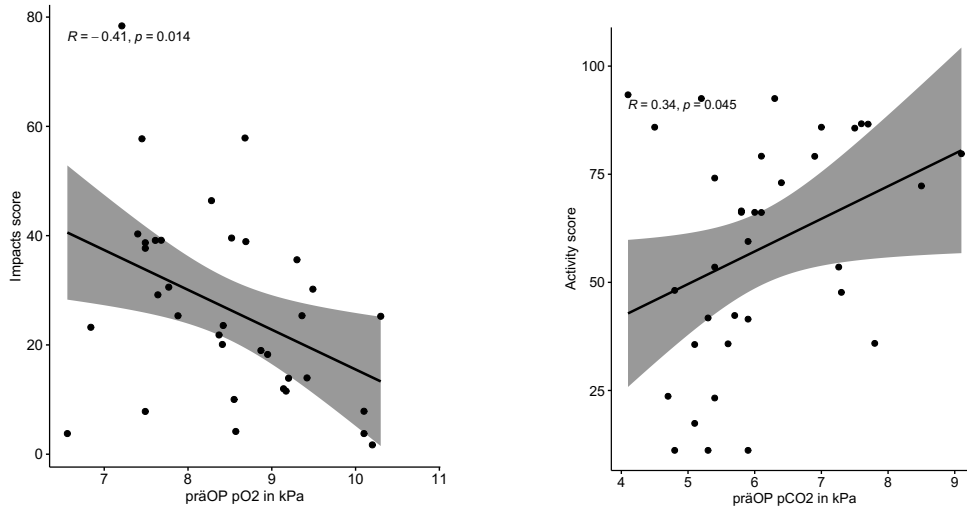


Abbildung 17: Korrelation des präoperativen paO_2 (links) mit dem Impact Score und des $paCO_2$ (rechts) mit dem Activity Score

Zudem überprüften wir den Einfluss der präoperativen Lungenfunktion auf die Änderung der Lebensqualität vom prä- zum postoperativen Zustand. Für den Total- und Activity Score ergaben sich keine signifikanten Zusammenhänge. Die Differenz des Symptoms Scores von prä- zu postoperativ (1. FU) zeigte sich umso niedriger, je höher die FEV_1 in Litern war ($p=0,037$). Für den Impact Score ließ sich eine signifikante positive Korrelation mit dem Tiffeneau-Index ($p=0,05$) detektieren. Dabei zeigte sich eine steigende Differenz des Impact Scores mit ansteigendem Tiffeneau-Index zwischen prä- und postoperativen Zustand. Dies ergibt eine stärkere Reduktion des Belastungsscores bei präoperativ höheren Tiffeneau-Indices. In Abb. 18 sind diese Beziehungen graphisch dargestellt.

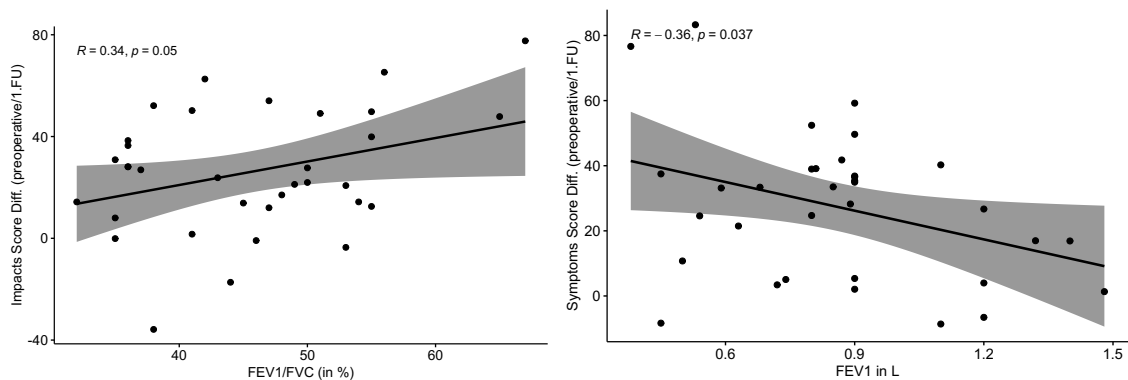


Abbildung 18: Graphische Darstellung der Beziehung des Tiffeneau-Indexes (links) und der FEV_1 in L (rechts) auf die Änderung der Lebensqualität. Auf der y-Achse ist dabei die Differenz des Teilscores zwischen prä- und postoperativ in absoluter Punktzahl angegeben. Je höher die Differenz ist, desto stärker ist die Veränderung des Scores.

4.4.4 Prädiktoren für eine Lebensqualitätsänderung

Zur weiteren Differenzierung einer Beeinflussung der Änderung der Lebensqualität durch andere unabhängige Parameter, führten wir multiple lineare Regressionsanalysen durch. Ziel war es, den Teil der Lebensqualitätsänderung zu ermitteln, der nicht durch die Operation an sich, sondern durch prädisponierende Faktoren hervorgerufen wurde. In Tabelle 16 sind die Variablen aufgeführt, für die keine signifikanten Werte erhoben werden konnten. Patienten mit positiv prädiktiven Faktoren zeigten einen stärkeren Zugewinn an Lebensqualität, Patienten mit negativ prädiktiven Faktoren einen geringeren Benefit. Aufgrund der Signifikanz ist davon auszugehen, dass ein Teil der Lebensqualitätsänderung durch die beschriebenen prädiktiven Faktoren bestimmt wird. Die positiv und negativ prädiktiven Faktoren sind in Tabelle 17 mit quantitativer Angabe der Lebensqualitätsveränderung dargestellt.

Tabelle 16: Auflistung der Variablen ohne prädiktiven Wert in Bezug auf die Lebensqualitätsänderung

Anamnestische Variablen	Therapieabhängige Variablen
▪ Alter ▪ Geschlecht ▪ Zugehörigkeit zu der COPD Gruppe I-IV oder Gruppe A-D ▪ Komorbiditäten (insb. PAH) ▪ Alpha-1-Antitrypsinmangel ▪ Nikotinkarenz ▪ Florider Nikotinabusus ▪ Lungenfunktion (FEV₁ in %, RV, TLC)	▪ Z. n. ELVR ▪ präoperative medikamentöse Therapie ▪ perioperative Komplikationen ▪ Revisions-Operation ▪ OP-Art ▪ Zugehörigkeit zur Risikogruppe ▪ ITS-Aufenthaltsdauer

Total Score

Für den Total Score zeigten die Lappenbeteiligung (OL; Non-OL; OL+X) sowie die Aufenthaltsdauer auf der Normalstation einen signifikanten Einfluss auf die Änderung der Lebensqualität vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt. Mit einem korrigierten R² von 0,3 lassen sich 30% der Varianz der Lebensqualitätsänderung auf die untersuchten Variablen zurückführen. Nach Cohen et al. handelt es sich dabei um eine starke Varianzaufklärung [87]. Die Beteiligung der Lungenlappen als prädiktive Faktoren wird in Kapitel 4.4.5 ausführlicher erläutert. Bezüglich der Aufenthaltsdauer zeigte sich eine Steigerung der Differenz des Total Scores um einen Punkt für eine zusätzliche Liegedauer von einem Tag auf der peripheren chirurgischen Station (p=0,02). Für den Total Score ergab sich eine Signifikanz von p=0,006.

Symptoms Score

In der multiplen linearen Regressionsanalyse ließ sich eine längere Liegedauer auf der peripheren Normalstation als ein positiver Prädiktor für die Änderung der Symptomatik eruieren ($p=0,05$). Pro zusätzlichen Tag steigt die Differenz des Symptoms Scores um durchschnittlich 1,1 Punkte. Weiterhin ergab sich pro zusätzlichen Prozentpunkt der präoperativen Diffusionskapazität eine Zunahme der Differenz um 0,7 Punkte ($p=0,01$). Die aufgeklärte Varianz für diese Variablen liegt bei 57% und ist damit ein sehr starker Prädiktor für die Änderung der Symptomatik. Für den Symptoms Score ergab sich eine Signifikanz von $p=0,0002$.

Activity Score

Die Varianz der Änderung des Activity Scores lässt sich zu 31% auf die unabhängigen Variablen Emphyseart (heterogenes (inkl. bullöses); homogenes Emphysem), durchschnittliche tägliche Dauer der präoperativen Langzeit-O₂-Therapie in Stunden und OP-Dauer in Minuten zurückführen. Nach Cohen et al. handelt es sich dabei um eine starke Varianzaufklärung. Beim Vorliegen eines heterogenen Emphysems lässt sich eine im Vergleich zum homogenen Emphysem um 30,1 Punkte größere Differenz des prä- zum postoperativen Activity Scores nachweisen ($p=0,001$). Bezüglich der Heimsauerstoffversorgung zeigte sich eine Reduktion der Differenz des Activity Scores um 0,8 Punkte pro zusätzlicher Stunde LTOT am Tag ($p=0,03$). Dies entspricht einer stärkeren Einschränkung der Aktivität mit steigender Dauer der notwendigen täglichen O₂-Insufflation. Eine längere Operationsdauer ergab ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Lebensqualitätsänderung im Sinne einer Reduktion der Differenz um 0,15 Punkte pro zusätzlicher Minute OP-Zeit ($p=0,008$). Für den Activity Score ergab sich eine Signifikanz von $p=0,005$.

Impact Score

50% der Varianz der Änderung des Impact Scores ließ sich durch die unabhängigen Variablen der Lungenlappenbeteiligung, der PDK-Anlage, präoperativer Nikotinabusus in Pack years, den Tiffeneau-Index und der Aufenthaltsdauer auf der Normalstation zurückführen. Beim Impact Score zeigt sich eine Periduralkatheteranlage (PDK) als positiver Prädiktor für eine Reduktion der Belastung und damit Steigerung der Lebensqualität mit einer Zunahme der Differenz um 24,8 Punkte bei Therapie mittels PDK ($p=0,007$). Die Beteiligung der Lungenlappen wird in Kapitel 4.4.5 besprochen. Die Verweildauer auf Normalstation zeigte einen positiven Einfluss auf die Reduktion der Belastung (Differenz +1,2 Punkte/Tag, $p=0,03$). Weiterhin ließ sich ein stärkerer Benefit der Patienten mit hohem präoperativem Tiffeneau-Index nachweisen. Pro zusätzlichen

Prozentpunkt ließ sich eine Steigerung der Differenz um 0,9 Punkte nachweisen ($p=0,03$). Zudem ließ sich ein ausgeprägter präoperativer Nikotinabusus als negativer Prädiktor hervorheben. Pro zusätzlichem pack year Nikotinkonsum reduzierte sich die Differenz des prä- und postoperativen Impact Scores um 0,7 Punkte ($p=0,009$). Für den Impact Score ergab sich eine Signifikanz von $p=0,0008$.

Tabelle 17: Prädiktive Faktoren für die Änderung der Lebensqualität

	Positiv prädiktive Faktoren für QoL-Änderung	Negativ prädiktive Faktoren für QoL-Änderung
Total Score adj. $R^2=0,3$	• Verweildauer auf Normalstation (+1 Punkt pro zusätzlichem Tag, $p=0,02$)	• Resektion OL+X (-22,6 Punkte, $p=0,004$)
Symptoms Score adj. $R^2=0,57$	• Verweildauer auf Normalstation (+1,1 Punkte pro zusätzlichem Tag, $p=0,05$) • DL_{CO} (+0,7 Punkte pro zusätzlichem Prozentpunkt, $p=0,01$)	
Activity Score adj. $R^2=0,31$	• Heterogenes Emphysem (+30,1 Punkte, $p=0,001$)	• LTOT (-0,8 Punkte/zusätzlicher Stunde O_2 am Tag, $p=0,03$) • OP-Dauer (-0,15 Punkte pro zusätzlicher Minute, $p=0,008$)
Impact Score adj. $R^2=0,5$	• PDK (+24,8 Punkte, $p=0,007$) • Verweildauer auf Normalstation (+1,2 Punkte pro Tag, $p=0,03$) • FEV_1/FVC (+0,9 Punkte pro zusätzlichem Prozentpunkt, $p=0,03$)	• Resektion OL+X (-26,5 Punkte, $p=0,004$) • Nikotinabusus in PY (-0,7 Punkte pro zusätzlichem PY, $p=0,009$)

Positiver Koeffizient = Zunahme der Differenz zwischen prä- und postoperativen Score. Negativer Koeffizient = Reduktion der Differenz. Eine Zunahme der Differenz spricht für eine stärkere Änderung der Lebensqualität im Sinne einer Verbesserung. adj.= adjusted

4.4.5 Lokalisation des Emphysems als Prädiktor für eine Lebensqualitätsänderung

Große Studien, wie die des National Emphysema Treatment Trials, ergaben einen Lebensqualitätsvorteil für Patienten, die am Oberlappen operiert wurden. Wir teilten unsere Patienten ebenfalls in die Gruppen Oberlappen (OL) vs. nicht-Oberlappen (Non-OL) ein und prüften den Einfluss der betroffenen Lappen auf die Lebensqualität. Da vorausgegangene Analysen bereits keinen signifikanten Unterschied ergaben, wenn die Mittel- oder Unterlappen betroffen waren (siehe Tabelle 18), wurden die Patienten mit Resektion ausschließlich dieser Lappen in die Gruppe „nicht-Oberlappen“ zusammengefasst. Die Oberlappen-Gruppe umfasste sowohl Patienten, die alleinig am Oberlappen, als auch Patienten die am Oberlappen in Kombination mit einem oder mehrerer anderer Lappen reseziert worden sind. In einer univariaten Analyse ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen im Total, Symptoms und Activity Score ($p=0,03$, $p=0,026$, $p=0,045$). Für den Impact Score zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p=0,1$). Es ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Resektion eines oder mehrerer Lungenlappen ($p=0,087$).

In der darauffolgenden multiplen linearen Regressionsanalyse bestätigte sich der signifikante Unterschied. Die Differenz zwischen präoperativen und postoperativen (1. FU) Werten des Total Scores ergab für die Oberlappen-resezierten Patienten einen geringeren Wert (OL: 22,9 ($\pm 19,3$) Punkte vs. Non-OL: 35,9 ($\pm 20,3$) Punkte, $p=0,015$). Die Differenz zeigte sich bei den nicht-Oberlappen-resezierten Patienten im Schnitt um 13 Punkte größer. Des Weiteren zeigte sich eine Reduktion der Differenz des Belastungsscores um 21,3 Punkte der oberlappenresezierten Gruppe im Vergleich zu der Non-OL-Gruppe ($p=0,01$). Ähnliche Werte ergaben sich für die anderen Teilscores, jedoch ohne statistische Signifikanz (siehe Tabelle 19).

Tabelle 18: Unterschiede im SGRQ bei unterschiedlicher Lokalisation des Emphysems in den Lungenlappen

	Total Score p-Wert	Symptoms p-Wert	Activity p-Wert	Impact p-Wert
OL	0,03	0,03	0,05	0,1
UL	0,6	0,5	0,3	1
ML	0,5	0,7	0,8	0,2
1 vs. 2 Lappen	0,1	0,1	0,2	0,1

OL: Oberlappen, UL: Unterlappen, ML: Mittellappen, 1 vs. 2 Lappen: Unterschied zwischen Resektion eines und mehrerer Lappen

Tabelle 19: Differenzen der präoperativen zu postoperativen SGRQ-Teilscores der Gruppen OL (=Resektion des Oberlappens) und Non-OL (Resektion von Unter- und/oder Mittellappen)

Scores	Differenz QoL prä – FU1 Gruppe: OL MW (±SD) in Punkten	Differenz QoL prä – FU1 Gruppe: OL+X MW (±SD) in Punkten	Differenz QoL prä – FU1 Gruppe: Non-OL MW (±SD) in Punkten
Total	29,2±18,3	23,3±8,5	35±18,8
Symptoms	30,9±24,5	24±15,2	33,3±20,2
Activity	28,6±19,5	23,3±13	34,8±24,5
Impact	28,8±16,7	24,8±16,5	37±23,8

Bei 41% unserer Patienten wurde emphysematöses Parenchym an mehr als einem Lappen reseziert. Um eine Beeinflussung durch die Beteiligung anderer Lappen auszuschließen, führten wir weitere multiple lineare Regressionsanalysen durch. Ziel war es, eine Verfälschung der Werte durch einen mitresezierten Lappen aufzudecken, da die Gruppe des Oberlappens sowohl alleinige Resektionen des Oberlappens, als auch Resektionen in Kombination mit einem anderen Lungenlappen umfasst. Somit prüften wir den unterschiedlichen Einfluss der unabhängigen Faktoren „Resektion des Oberlappens (OL)“ vs. „Resektion des Oberlappens sowie mindestens eines weiteren nicht-Oberlappens (OL+X)“ auf die Änderung der Lebensqualität. Hierbei ergab sich eine signifikant reduzierte Differenz für die Gruppe OL+X im Total und im Impact Score (Total Score: -23,2 Punkte, $p=0,007$, Impact Score: -27 Punkte, $p=0,004$). Die Beteiligung der Variable „OL“ zeigte nun in allen Scores keine Signifikanz mehr ($p=0,2$ bis $0,8$). Die Signifikanz in der vorausgegangenen Analyse (OL; Non-OL) ist somit nicht auf die Beteiligung des Oberlappens, sondern auf die Kombination einer Resektion des Oberlappens mit einem anderen Lappen zurückzuführen. Es ergab sich keine prädiktive Signifikanz für einen besonderen Benefit bei alleiniger Resektion einer der drei Lungenlappen. Weiterhin ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen OL (alleinig) vs. Non-OL ($p=0,5$) und OL (alleinig) vs. OL+X ($p=0,4$). Es zeigte sich jedoch, dass die Kombination der Resektion eines Oberlappens mit einem weiteren Non-Oberlappen als negativer Prädiktor zu werten ist.

4.5 Prädiktoren für Mortalität

Zur Differenzierung von Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität erfolgten univariate Regressionsanalysen. Als einzige für die Mortalität signifikante Prädiktoren ließen sich ein längerer Aufenthalt auf der Intensivstation ($p=0,04$) sowie das Auftreten von kardialen perioperativen Komplikationen ($p=0,05$) eruieren. Verstorbene verbrachten im Mittel 8,3 Tage ($\pm 4,7$ Tage) auf der Intensivstation, wohingegen die lebenden Patienten nur 3,9 Tage ($\pm 4,4$ Tage) auf der Intensivstation lagen. Dementsprechend zeigt sich ein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der Dauer des intensivstationären Aufenthaltes. Es ergaben sich keine weiteren signifikanten Prädiktoren für ein erhöhtes Risiko intra- oder postoperativ zu versterben. Die geprüften, nicht-signifikanten Variablen sind der Tabelle 20 zu entnehmen. Die ANOVA ergab jedoch einige Tendenzen ohne statistische Signifikanz, die in diesem Abschnitt besprochen werden sollen. Ein Charakteristikavergleich der beiden Gruppen findet sich in Tabelle 21.

Die verstorbenen Patienten waren durchschnittlich 3,2 Jahre älter und rauchten 10 pack years länger. Bezüglich der Lungenfunktion und der BGA zeigten sich schlechtere Ausgangswerte (insb. FEV_1 , D_{LCO} , RV, TLC, $paCO_2$). Zudem waren die Verstorbenen im Schnitt schwerer erkrankt (COPD-Gruppen, ASA-Risikoklassifikation) und waren präoperativ im Vergleich zu den überlebenden Patienten schlechter medikamentös vorbehandelt (eher duale als Triple-Therapie). Sie hatten zusätzlich häufiger Nebenerkrankungen, insbesondere kardiale und pulmonale Komorbiditäten ($p=0,07$).

Bezüglich der Komplikationen (Fistelrate, Pneumothorax, Thoraxdrainage, Tracheotomie, Revisionsoperation, Weichteilemphysem), zeigte das Weichteilemphysem mit $p=0,08$ innerhalb der Gruppe der verstorbenen Patienten den Wert mit der höchsten Signifikanz.

Bezüglich des Einflusses der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf die Mortalität ergab sich kein signifikantes Ergebnis, wenngleich die verstorbenen Patienten einen zirka 10 Punkte höheren (und damit schlechteren) präoperativen Total Score aufwiesen ($72,1 \pm 10,8$ vs. $62,2 \pm 15$ Punkte, $p=0,3$). Ebenfalls ergab sich keine Signifikanz für die Teilscores des Fragebogens. Es zeigte sich jedoch die Tendenz, dass Patienten mit einem stark eingeschränkten präoperativen Aktivitätsniveau ein höheres Mortalitätsrisiko aufweisen ($p=0,06$).

Obwohl sich in dieser Studie keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Mortalität und der Lebensqualität zeigten, so ist doch der Trend erkennbar, dass die

verstorbenen Patienten allesamt eine schlechtere präoperative Lebensqualität in allen Teilscores aufwiesen.

Tabelle 20: Geprüfte Variablen ohne statistische Signifikanz in Bezug auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko

Anamnestic Parameter	Therapieabhängige Parameter
▪ Geschlecht ▪ Alter ▪ Emphysemkategorisierung (homogen; heterogen) ▪ ASA-Score ▪ BMI ▪ Präoperative Lungenfunktionsparameter (FEV₁, FEV₁/FVC, D_{LCO}, RV, TLC) ▪ Präoperative BGA (SaO₂, paO₂, paCO₂) ▪ Prä- und postoperative Leukozytenanzahl ▪ Anzahl pack years ▪ Pulmonalarterieller Druck	▪ Präoperative medikamentöse Therapie (Dual; Triple) ▪ Z. n. ELVR ▪ Präoperative NIV- oder LTOT-Versorgung ▪ OP-Art (VATS; Thorakotomie) ▪ Einseitige vs. beidseitige OP ▪ Resektion des OL vs. Non-OL ▪ OP-Dauer ▪ Intraoperative Konversion der OP-Art ▪ Zugehörigkeit zur Risikogruppe

Tabelle 21: Charakteristikavergleich zwischen verstorbenen und überlebenden Patienten

	Verstorbene Patienten (n=6)	Lebende Patienten (n=34)
Alter in Jahren	▪ 66 (±6,3)	▪ 62,8 (±10,2)
Dauer ITS in d	▪ 8,3 (±4,7)	▪ 3,9 (±4,4)
FEV ₁ in %	▪ 21,5 (±5,6)	▪ 27,5 (±9,3)
FEV ₁ /FVC in %	▪ 49 (±14,8)	▪ 45,3 (±8,8)
D _{LCO} in %	▪ 21 (NA)	▪ 24,4 (±10)
RV in %	▪ 268 (±87)	▪ 252,3 (±70,3)
TLC in %	▪ 131 (±42,3)	▪ 128,2 (±25,8)
BMI in kg/m ²	▪ 22,2 (±3)	▪ 23 (±3,9)
ASA	▪ 17% ASA 3, 83% ASA 4	▪ 47% ASA 3, 53% ASA 4
Z. n. ELVR	▪ 0%	▪ 26,5%
COPD I-IV	▪ 100% GOLD IV	▪ 15% GOLD III, 85% GOLD IV
GOLD A-D	▪ 17% B, 33% C, 50% D	▪ 6% A, 31% B, 3% C, 59% D
Emphysemart	▪ 33% homogen, 67% heterogen	▪ 21% homogen, 79% heterogen
Komorbiditäten (ja)	▪ 83%	▪ 38%

Pack years	▪ 53,7 (±15)	▪ 43,3 (±17,1)
Medikation	▪ 17% Triple	▪ 47% Triple
präOP paO ₂ in kPa	▪ 8,64 (±1,1)	▪ 8,5 (±1)
präOP paCO ₂ in kPa	▪ 6,75 (±0,9)	▪ 6,1 (±1,18)
präOP pH	▪ 7,41 (±0,02)	▪ 7,41 (±0,04)
präOP Total Score in Pkt.	▪ 72,1 (±10,8)	▪ 62,2 (±15)

Mittelwert (±SD), präOP= präoperativ, ASA: American Society of Anesthesiologists risk classification. d=days/Tage, NA= not available (die Standardabweichung der präoperativen D_{LCO} der verstorbenen Patienten ist nicht berechenbar, da fünf von sechs Patienten die Untersuchung für die Erfassung der DLCO aufgrund körperlicher Limitationen nicht durchführen konnten und somit nur ein Wert vorliegt.)

4.6 Risikogruppe

Wir analysierten den Einfluss der Zugehörigkeit zur Risikogruppe (nach NETT: FEV₁ ≤ 20% + D_{LCO} ≤ 20% oder homogenes Emphysem [89]) auf die Lebensqualität. Im Allgemeinen ließ sich ein signifikant größerer Benefit, beziehungsweise ein stärkerer Zugewinn an Lebensqualität der Non-High-Risk-Gruppe nachweisen. Es zeigte sich ein deutlich geringerer Total Score der Non-High-Risk-Patienten beim zweiten Follow-Up-Termin (33,6 Punkte vs. 51,5 Punkte, p=0,03). Die Werte des präoperativen Total Scores (p=0,78) und des ersten Follow Up (p=0,3) unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen nicht voneinander. Der Symptoms Score ergibt keine signifikanten Unterschiede (Prä: p=0,3, FU1: p=0,65, FU2: p=1). Beim Activity Score zeigen sich signifikante Unterschiede der beiden Gruppen beim ersten und zweiten Follow Up (p=0,001). Beim Impact Score ergab sich ein signifikanter Unterschied zum zweiten Follow Up (p=0,01). Eine graphische Darstellung der unterschiedlichen Scores in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zur Risikogruppe findet sich in Abbildung 19.

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass Patienten der High-Risk-Gruppe ebenfalls von der Operation profitieren, jedoch signifikant weniger als die Patienten ohne Zugehörigkeit zu dieser Gruppe. Bei zwei der unterschiedlichen Scores kommt es nach dem ersten Follow-Up bei der High-Risk-Gruppe sogar wieder zu einer Annäherung zu den Ausgangswerten, also zu einer erneuten Verschlechterung der Lebensqualität.

Die Zugehörigkeit zu der Risikogruppe ergab keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von postoperativen Komplikationen (p-Werte von 0,096 (kardiale Komplikationen) bis 1 (Revisionsoperation)) oder die Mortalität.

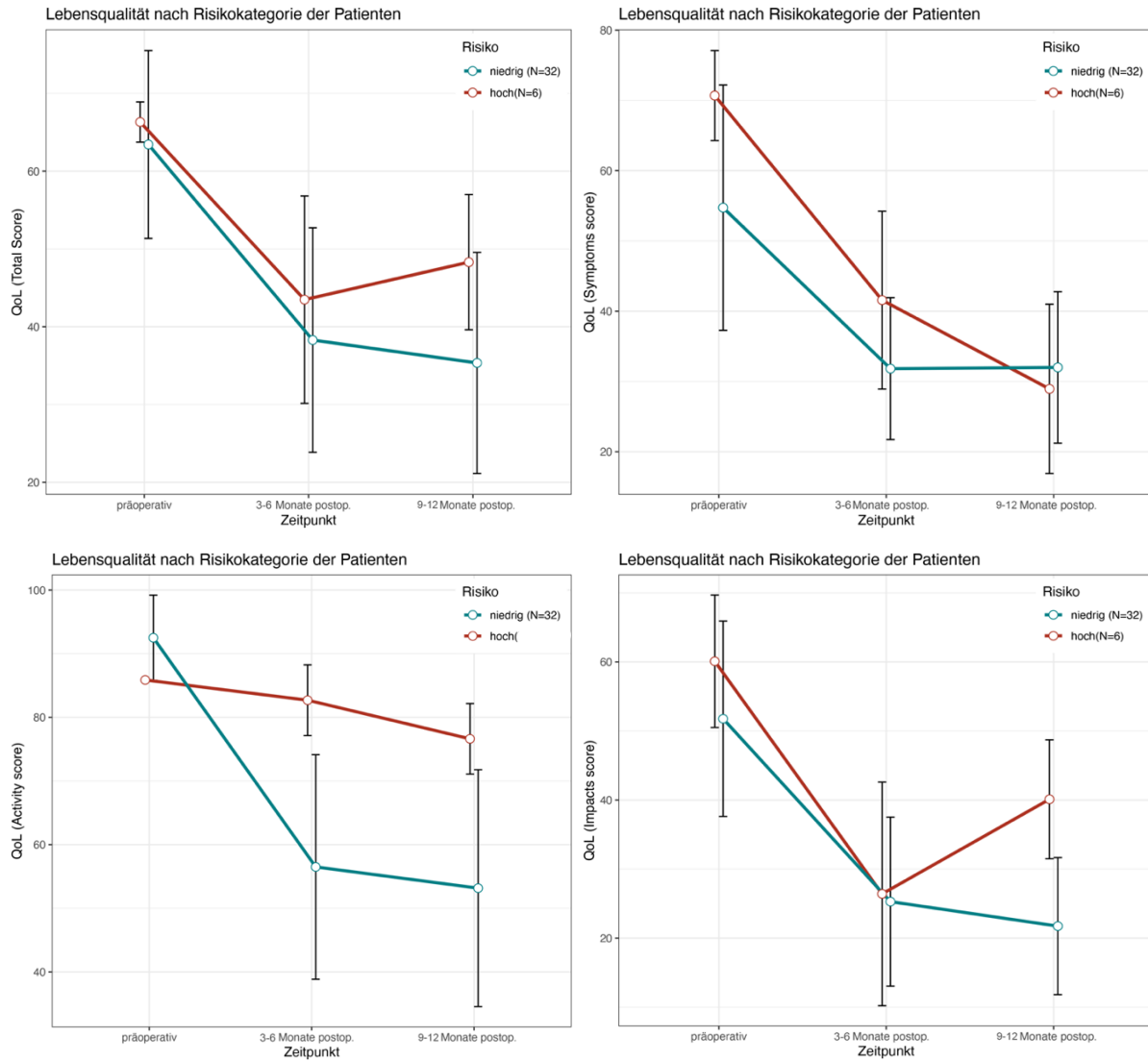


Abbildung 19: Veränderung der Teil- und des Total Scores über den Zeitverlauf in Abhängigkeit der Zugehörigkeit zur Risikogruppe. Hoch (rot)=Zugehörigkeit zu der High-Risk-Gruppe, niedrig (blau): Non-High-Risk-Gruppe

5 Diskussion

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung ist eine der häufigsten Alterserkrankungen der modernen Welt. Mit mehr als drei Millionen jährlichen Todesfällen ist die COPD die dritthäufigste Todesursache weltweit [4]. Pathophysiologisch führt eine chronische Entzündung der Bronchiolen, vorherrschend durch inhalative Noxen, zu einer Zerstörung des Lungengewebes. Dies führt zu einer Diffusionsstörung mit Hypoxie, einer entzündungsbedingten Obstruktion sowie zu einer Hyperinflation der Lunge. Die Patienten zeichnen sich initial durch belastungsabhängige, im Verlauf auch durch in Ruhe auftretende Dyspnoe, sowie Husten und Auswurf aus. Die Erkrankung führt nicht nur zu einem Verlust an Lebenszeit, sondern wichtiger auch, durch die eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, zu einer starken Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insbesondere die Bereiche der physischen Leistungsfähigkeit in alltäglichen Aufgaben, aber auch psychosoziale Teilhabe sind bei den Patienten stark eingeschränkt. In fortgeschrittenen Stadien lässt sich durch eine konservative Therapie häufig keine Symptomlinderung mehr erreichen, sodass neue Therapieansätze entwickelt und hinsichtlich ihrer Sicherheit und unterschiedlicher Endpunkte überprüft werden müssen.

Einer dieser möglichen Therapieansätze ist die chirurgische Lungenvolumenreduktion, bei der destruiertes, nicht-funktionales Lungengewebe entfernt wird.

2003 wurde die bisher größte Studie zur Untersuchung des Kurz- und Langzeiteffekts einer LVRS im Vergleich zur medikamentösen Therapie veröffentlicht. Das National Emphysema Treatment Trial führte eine prospektive, multizentrische randomisierte, klinische Studie mit 1218 Studienteilnehmern durch, die auf die beiden Gruppen „LVRS in Kombination mit optimaler medikamentöser Therapie“ und „alleinige optimale medikamentöse Therapie“ aufgeteilt und über fünf Jahre nachbeobachtet wurden [91]. Die Studie ergab signifikante Verbesserungen der lungenfunktionellen Parameter, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einen Überlebensvorteil für bestimmte vorselektierte Patientengruppen im Langzeiteffekt. Trotzdem sanken in den darauffolgenden Jahren die Zahlen an durchgeführten Operationen, sodass weitere Studien initiiert und publiziert wurden, um die Effekte der LVRS zu validieren. Dabei wurden insbesondere der Einfluss auf die lungenfunktionellen Parameter sowie auf die peri- und postoperative Morbidität und Mortalität geprüft. Die Testung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität war hingegen bei vielen Studien ein nur sekundäres Outcome und wurde selten tiefergehend untersucht.

Ziel dieser Studie war es, die Auswirkungen einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion bei Patienten mit schwergradigem Emphysem auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zu überprüfen und mögliche Prädiktoren für die Outcomes Lebensqualitätszugewinn, Komplikationen und Mortalität zu identifizieren. Dafür wurden die Patienten, die sich 2019 und 2020 an der Universitätsmedizin Rostock einer LVRS unterzogen, für diese Studie rekrutiert. Zur Erfassung der Lebensqualität wurde der krankheitsspezifische Saint George's Respiratory Questionnaire zu einem prä- und zu zwei postoperativen Zeiträumen (3 bis 6 und 9 bis 12 Monate postoperativ) verwendet. Der SGRQ ist ein weit verbreiteter Fragebogen, mit dessen Hilfe die krankheitsspezifische Lebensqualität bei Patienten mit chronischen Lungenerkrankungen erfasst werden kann. Der Erhebungsbogen wurde ausführlich im deutschen [84] und englischen Sprachraum [92, 93] bezüglich seiner Fähigkeit, Lebensqualität und deren Änderungen zu erfassen, validiert. Er wird heute in vielen Studien zur Überprüfung der Therapie bei COPD genutzt, unter anderem durch das NETT [13, 94, 95].

5.1 Effekt der LVRS auf die Lebensqualität – Vergleich zu direkten Referenzstudien

Die Hypothese dieser Studie war, dass sich die postoperative Lebensqualität der Studienteilnehmer durch die LVRS verbessert. Diese These konnte durch die Studie bestätigt werden. Es zeigte sich eine hochsignifikante Verbesserung des Total Scores und der drei Teilscores vom prä- zu den beiden postoperativen Zeitpunkten (alle $p < 0,001$). Durchschnittlich konnten die Scores um 32-49% reduziert werden. Der größte Lebensqualitätszugewinn konnte im Bereich der physischen und psychosozialen Belastung erzielt werden. Die Limitierung der Alltagsaktivitäten durch die Atemwegserkrankung zeigte die geringste Veränderung.

Zur vereinfachten Interpretierbarkeit der Skalenwerte des SGRQ publizierte Ferrer et al. 2002 eine Studie, in der Normwerte und Perzentilen für gesunde und lungenkranke Gruppen definiert wurden [93]. Nach Ferrer et al. befanden sich alle Scores der Teilnehmer dieser Studie präoperativ über der 95. Perzentile der Allgemeinheit. Die Patienten litten demnach unter einer schwergradigen Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Postoperativ konnte eine Reduktion um durchschnittlich 5-10 Perzentilen erreicht werden.

Jones et al., der Begründer des SGRQ, definierte eine effektive Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch eine Reduktion der einzelnen Scores um mindestens 4 Punkte [96]. Das National Emphysema Treatment Trial erhöhte aufgrund

der zu rechtfertigenden Risiken der Operation die Grenze auf 8 Punkte [97]. In unserer Studie ließ sich eine postoperative Verbesserung zum ersten Follow Up bei 85% und zum zweiten Follow-Up bei 82% der Patienten im Sinne einer 8-Punkte-Reduktion im Total Score erreichen. Auch die Subscores ergaben Werte zwischen 74% (Symptoms Score und Activity Score) und 82% (Impact Score) zum ersten Follow-Up.

Das NETT ermittelte in seiner Hauptstudie eine Verbesserung des Total Scores vom präoperativen Zeitpunkt zum ersten postoperativen Jahr von 40%. Nach Ausschluss der High-Risk-Patienten ergab sich eine Verbesserung in 43% der Fälle [94, 97]. Die Studie zeigte, dass der Lebensqualitätszugewinn über mindestens fünf Jahre persistierte, es ergaben sich für die darauffolgenden Jahre zwei bis fünf die folgende Werte: 32%, 20%, 10%, 13% für die gesamte Patientenpopulation, beziehungsweise 35%, 22%, 12%, 15% in der Non-High-Risk-Gruppe [97, 98]. In unserer Studie ließ sich eine doppelt so hohe Rate an Verbesserungen innerhalb des ersten Jahres erzielen (82% vs. 40%). Weiterhin zeigt sich bei uns eine stärkere prozentuale Reduktion des Total Scores zum zweiten Follow-Up im Vergleich zum Patientenkollektiv des NETT (-41% vs. NETT: -30,4% (heterogenes Oberlappen-Emphysem) bzw. -27,7% (Homogenes Emphysem) [99]).

Hillerdal et al. führten 1997 bis 2000 eine prospektive, randomisierte multizentrische klinische Studie in Schweden durch [100]. Ziel dieser Studie war es, das Outcome eines alleinigen physischen Trainings mit dem eines physischen Trainings in Verbindung mit einer LVRS zu vergleichen. Von 106 Patienten wurden 53 für die LVRS-Gruppe randomisiert, 49 davon wurden letztendlich operiert und führten 6 Wochen vor und bis 3 Monate nach der Operation ein spezielles Lungentraining durch. Die Änderung der Lebensqualität wurde ebenfalls mithilfe des SGRQ nach sechs und zwölf postoperativen Monaten erfasst. Hillerdal et al. stellen damit die einzige andere Studie zur Verfügung, in der Werte für alle Teilscores des SGRQ publiziert wurden. Sie gilt somit als einzige direkte Referenzstudie für die Erfassung der Lebensqualität nach einer LVRS mittels des SGRQ, da im NETT nur die Veränderung des Total Scores publiziert wurde. Eine weitere Differenzierung der QoL erfolgte beim NETT mithilfe der Quality of Well-Being Scale durch Kaplan et al. [101].

In der LVRS-Gruppe zeigte sich bei Hillerdal et al. zum 6-Monats-Follow-Up der überlebenden Patienten eine Verbesserung bei 68,1%, sowie beim 12-Monats-Follow-Up bei 55%. Die Verbesserung des SGRQ wurde in dieser Studie ab einer Reduktion des Total Scores um mindestens 4 Punkte gewertet. In der nachfolgenden Tabelle 22 sind die absoluten Reduktionen vom präoperativen zum ersten und zweiten Follow-Up-Zeitpunkt als Vergleich zwischen Hillerdal et al. und unserer Studie aufgezeigt. Im

Allgemeinen ließen sich in unserer Studie deutlich stärkere Verbesserungen in der Lebensqualität verzeichnen (gemessen am Total Score: 6-Monats-FU: Reduktion bei 85% vs. 68,1%, 12-Monats-FU: 82% vs. 55%). Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass bei Hillerdal et al. eine Reduktion um 4 Punkte bereits als Verbesserung gewertet wurde, beim NETT und in dieser Studie hingegen erst ab 8 Punkten. Der Vergleich der prozentualen Verbesserungen unserer Studie, sowie der von Hillerdal et al. und vom NETT ist in Tabelle 23 einzusehen.

Weiterhin zeigt sich auch eine durchschnittlich höhere Reduktion des Total Scores in unserer Studie zum zweiten Follow Up (-25,9 Punkte vs. -13,6 Punkte (NETT) vs. -14,7 Punkte (Hillerdal et al.) [102]). In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen wurden in der schwedischen Studie ebenfalls beim Impact Score zum 12-Monats-Follow-Up der stärkste prozentuale Lebensqualitätszugewinn (vorliegende Studie: -43,5%, Hillerdal et al.: -32%) und beim Activity Score der geringste (vorliegende Studie: -37%, Hillerdal et al.: -19,6%) verzeichnet.

Zudem beschrieb Hillerdal et al. einen inversen Effekt der Lebensqualitätsänderung, wobei die Patienten mit präoperativ am stärksten eingeschränkter Lebensqualität die größte Verbesserung der postoperativen Lebensqualität nach 12 Monaten zeigten. Ein direkter Vergleich gestaltet sich schwierig, da aus der Publikation von Hillerdal et al. nicht hervorgeht, durch welche Werte die Patienten mit der präoperativ am stärksten eingeschränkten Lebensqualität definiert wurden. Wir unterteilten unsere Patienten in zwei Gruppen und definierten einen Total Score von ≥ 75 Punkten als schwerstgradige Einschränkung. Hierbei zeigte sich eine signifikant stärkere durchschnittliche Reduktion des Total Scores vom prä- zum zweiten postoperativen Zeitpunkt für die Gruppe mit einem präoperativen Total Score von ≥ 75 Punkten (-35,7 Punkte vs. -24,8 Punkte, $p=0,008$). Inwieweit diese Werte mit denen der schwedischen Studie vergleichbar sind, ist nicht eindeutig zu klären. Es zeigte sich jedoch wie bei Hillerdal et al. die Tendenz, dass Patienten mit präoperativ stark eingeschränkter Lebensqualität postoperativ eine größere Verbesserung der Lebensqualität erreichen können als Patienten mit präoperativ weniger eingeschränkter Lebensqualität.

Tabelle 22: Durchschnittliche Reduktion der einzelnen SGRQ-Scores in Punkten im Vergleich zu den Daten von Hillerdal et al.

	Hillerdal et al. [100] n=53		Universitätsmedizin Rostock (UMR) n=40	
	FU 1	FU 2	FU 1	FU 2
Total Score	- 19 Pkt.	- 15,7 Pkt.	- 25,9 Pkt.	- 25,9 Pkt.
Symptoms	- 16,7 Pkt.	- 12,3 Pkt.	- 25,7 Pkt.	- 26,8 Pkt.
Activity	- 19,8 Pkt.	- 16,0 Pkt.	- 26,7 Pkt.	- 31,3 Pkt.
Impact	- 18,2 Pkt.	- 16,1 Pkt.	- 25,6 Pkt.	- 22,7 Pkt.

Hillerdal et al.: FU 1: 6 Monate postoperativ, FU 2: 12 Monate postoperativ, UMR: FU 1: 3-6 Monate postoperativ, FU 2: 9-12 Monate postoperativ

Tabelle 23: Prozentualer Anteil an Verbesserungen des Total Scores im SGRQ im Vergleich zum NETT und zu Hillerdal et al.

	NETT n=1218	Hillerdal et al. n=53		UMR n=40	
	12-Monats- FU	6-Monats-FU	12-Monats-FU	3 bis 6-Monats-FU	9 bis 12-Monats-FU
Verbesserung des Total Scores	40%	68,1%	55%	85,3%	82%

Dabei wurde eine Verbesserung im NETT und in unserer Studie als Reduktion um mindestens 8 Punkte, bei Hillerdal et al. um mindestens 4 Punkte gewertet. Anteil der Verbesserungen in % in der Gruppe der Überlebenden. UMR=Universitätsmedizin Rostock

Gründe für die erhebliche Variabilität der Ergebnisse zwischen unserer Studie und der des NETT könnten im Patientengut begründet sein. Die Patientenpopulation des NETT ist um den Faktor 30 größer als unsere. Weiterhin waren die Patienten der hier vorliegenden Studie im Schnitt jünger (63,3 vs. 67,1 Jahre) und häufiger männlichen Geschlechtes (85 vs. 61%), wobei sich in der hier vorliegenden Studie signifikant bessere Werte für männliche Studienteilnehmer ergaben. Die durchschnittliche spirometrische Schwere der COPD der Patienten war ähnlich (FEV₁: UMR: 26,6% vs. NETT: 26,7%), jedoch gaben die Patienten unserer Studie eine im Schnitt um 10 Punkte stärker eingeschränkte Lebensqualität an (SGRQ, Total Score: UMR: 63,2 vs. NETT: 53 Punkte) [101]. Zudem wurde beim NETT die LVRS zu 70% mittels Sternotomie durchgeführt, wohingegen bei uns nur bei 12,5% ein maximalinvasiver Zugang gewählt wurde [94]. Minimalinvasive Therapien haben den Vorteil einer geringeren postoperativen Morbidität und Mortalität, wobei die Morbidität großen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung der postoperativen Lebensqualität nehmen kann. Die postoperative Komplikationsrate (abzüglich der Fistelung) war beim NETT um 14% höher (58,7 vs. 45%). Eine mögliche Ursache des geringeren Lebensqualitätszugewinns im NETT könnte demnach auf eine erhöhte Komplikationsrate bei höherer

Rate an Sternotomien zurückzuführen sein. Größeren Einfluss wird vermutlich auch die deutlich kleinere Stichprobe unserer Studie haben, da hier individuelle Unterschiede der Patienten größere Wertverzerrungen hervorrufen können. Zudem wurden beim NETT die Resektionen ausschließlich bilateral durchgeführt, während unsere Rate an bilateralen Operationen nur 17,5% beträgt [13].

Die Werte von Hillerdal et al. sind unseren Werten näher. Ein großer Unterschied besteht hier jedoch in der Wertung einer Verbesserung des Scores bereits ab einer Reduktion um vier Punkte, während in unserer Studie eine Verbesserung erst ab 8 Punkten gewertet wurde. Ansonsten unterscheiden sich die Studien kaum bezüglich ihrer Stichprobenzahl (Hillerdal et al. vs. UMR, n=53 vs. 40), der präoperativen spirometrischen Schwere (FEV_1 26% vs. 26,6%) und der präoperativen Total Scores (Hillerdal et al.: 59,1 vs. UMR: 63,2 Punkte). Vier der für eine LVRS randomisierten Patienten von Hillerdal et al. wurden letztendlich aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder einer Entscheidung gegen die Operation nicht operiert. Aufgrund des intention-to-treat-Protokolls dieser Studie wurden die Patienten trotzdem in die Auswertung der LVRS-Gruppe mit einbezogen. Somit entstammen 7,5% der Daten von nicht-operierten Patienten. Hierdurch kann eine negative Beeinflussung der Daten der LVRS-Gruppe erfolgt sein, da die Patienten nicht von der Operation profitieren konnten und trotzdem in die Berechnung mit eingegangen sind. Dies könnte die geringere Rate eines Benefits von Hillerdal et al. erklären.

5.2 Effekt der LVRS auf die Lebensqualität – Vergleich zu indirekten Referenzstudien

Ein weiterer direkter Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Daten gestaltet sich aufgrund der Subjektivität der Lebensqualität und einer vielfältigen Auswahl an Erfassungsinstrumenten schwierig. Der SGRQ ist zwar einer der bekanntesten Fragebögen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität in Patienten mit COPD, wurde jedoch längst nicht in allen Studien verwendet. Eine Vielzahl von Studien nutzte andere Fragebögen wie den Chronic Respiratory Disease Questionnaire (CRQ), den 36-item Short Form Health Survey (SF-36) oder die Quality of Well-Being Scale (QWB). Die Ergebnisse der folgenden Studien lassen sich somit nur indirekt mit den Ergebnissen unserer Studie vergleichen.

Im Allgemeinen werden zwei Arten von Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität unterschieden. Mittels generischer Fragebögen kann die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) krankheitsübergreifend erfasst werden. Sie erfassen die HRQoL unabhängig von krankheitsspezifischen Symptomen und lassen einen Vergleich

zu anderen chronischen Erkrankungen und ihren Therapien zu. Zu den generischen Erfassungsbögen zählen unter anderem der SF-36 und die QWB. Krankheitsspezifische Fragebögen erfassen sehr genau die krankheitsspezifische Lebensqualität, sodass Vergleiche innerhalb einer Krankheitsgruppe (beispielsweise chronische Lungenerkrankungen) gezogen werden können. Hierzu zählen unter anderem der SGRQ und der CRQ. Der Shortness of Breath Questionnaire (SOBQ) ist ein Dimensionen-spezifischer Fragebogen für Krankheiten mit moderater bis schwergradiger Dyspnoe.

5.2.1 Quality of Well-Being Scale und SGRQ

Kaplan et al. verwendeten die Quality of Well-Being Scale zur Beschreibung der Lebensqualitätsänderung im Patientenkollektiv des NETT [101]. Der QWB-Fragebogen erfragt Einschränkungen innerhalb der letzten drei Tage in vier Dimensionen: physische Aktivitäten, soziale Aktivitäten, Mobilität und Symptome. Die vier Dimensionen werden zu einem Total Score zusammengefasst, wobei dieser Werte zwischen 0 (Tod) und 1 (optimale Funktionsfähigkeit) einnehmen kann. Hierbei ergab sich für das Patientenkollektiv des NETT eine Steigerung um 0,01 zum 6-Monats- und um 0,005 zum 12-Monats-Follow-Up, ausgehend vom präoperativen Wert. Der Ausgangswert betrug 0,58 in der LVRS-Gruppe und konnte durch die Operation auf maximal 0,59 gesteigert werden. Im Vergleich zur medikamentösen Gruppe zeigten sich signifikante Unterschiede insbesondere im Langzeitaspekt innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre. Lim et al. analysierte die Daten des NETT 2020 bezüglich ihrer longitudinalen Veränderungen. Hierbei ergab sich eine Differenz des QWB Total Scores um 0,088 beim fünf-Jahres-Follow-Up ($p=0,1$) zwischen der LVRS- und der medikamentösen Gruppe [103]. Durch die LVRS konnte die mittels QWB-gemessene Lebensqualität verbessert werden. Im Vergleich zu der Kontrollgruppe zeigten sich signifikant bessere Werte auch im Langzeitaspekt.

Nishimura et al. zeigten 2008 eine moderate Korrelation zwischen der QWB und dem SGRQ [104], sodass von einer indirekten Vergleichbarkeit der beiden Total Scores ausgegangen werden kann. Aufgrund der unterschiedlichen Skalierung der beiden Fragebögen und der Bewertung der Scores lassen sich die prozentualen Anteile an Verbesserungen nur schwer miteinander vergleichen, es zeigt sich jedoch bei beiden Studien eine Steigerung der Lebensqualität innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Beim NETT stellt sich bereits nach dem sechsten Monat eine Annäherung an den präoperativen Wert dar, während der Total Score der hier vorliegenden Studie bis zum zweiten Follow-Up (9-12 Monate) konstant bleibt.

5.2.2 36-Item Short-Form Health Survey und SGRQ

Seadler et al. [105], Hamacher et al. [106] und Beling et al. [107] nutzten den SF-36. Der Fragebogen umfasst acht Dimensionen: körperliche und soziale Funktionsfähigkeit, körperliche und emotionale Rollenfunktion, allgemeines Gesundheitsgefühl, mentale Gesundheit, Vitalität und körperlicher Schmerz. Diese Dimensionen können in zwei aufsummierten Scores zusammengefasst werden: den physischen und den mentalen Total Score. Pickard et al. verglich 2011 den generischen und den krankheitsspezifischen Fragebogen miteinander [108]. Dabei ergab sich bezüglich der Erfassung der Krankheitsschwere eine bessere Eignung des SGRQ im Vergleich zum SF-36. Weiterhin zeigte sich eine starke Korrelation zwischen dem SGRQ Total und Impact Score mit den Scores des SF-36 ($r \geq 0,5$). Der Symptoms Score zeigte eine moderate Korrelation ($0,35 \leq r \leq 0,5$), der Activity Score nur eine schwache bis moderate Korrelation mit dem SF-36 ($0,2 \leq r \leq 0,5$) [108]. Somit ist es möglich, die Tendenzen der Scores indirekt miteinander zu vergleichen.

Seadler et al. (2019, n=93, retrospektive single-center Kohorten-Studie, Nachbeobachtungszeitraum: 9 Jahre), Hamacher et al. (2002, n=39, prospektive Kohortenstudie, Nachbeobachtungszeitraum: 24 Monate) und Beling et al. (2009, n=49, prospektive single-center Kohorten-Studie, Nachbeobachtungszeitraum: 18 Monate) gaben signifikante Verbesserungen der SF-36-Dimensionen nach erfolgter LVRS bis zu 24 postoperative Monate an. Dabei war am häufigsten die körperliche Funktionsfähigkeit bei bis zu 90% der Patienten verbessert [105]. Die Skala des körperlichen Schmerzes ergab keine signifikante Änderung, die emotionale Rolle und die mentale Gesundheit ergaben keine oder kaum Verbesserungen [106].

Pickard et al. zeigten eine starke Korrelation des Impact Scores des SGRQ mit dem SF-36. Der Impact Score zeigte bei uns die größte Verbesserung mit einer Reduktion um 49% und beschäftigte sich insbesondere mit der Belastung durch körperliche und soziale Limitationen. Bei Seadler et al. zeigte sich die größte Verbesserung im Bereich der körperlichen Rollenfunktion (Verbesserung um 36%) [105]. Der Bereich der körperlichen Rollenfunktion beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit der Patient seinen alltäglichen Aufgaben nachgehen kann. In beiden Studien zeigt sich somit ein großer Lebensqualitätszugewinn durch eine gesteigerte körperliche Leistungsfähigkeit und dadurch geringere Belastung im Alltag.

Der im SF-36 am stärksten präoperativ eingeschränkte Bereich war die körperliche Leistungsfähigkeit [106], passend zu der bei uns am stärksten eingeschränkten körperlichen Aktivität (abgebildet im Activity Score).

5.2.3 Shortness of Breath Questionnaire und SGRQ

Das NETT [103], Ginsburg et al. (2016, n=91, retrospektive single-institution Kohorten-Studie, [109]) und Horwood et al. (2019, n=135, retrospektive single-institution Kohorten-Studie [110]) nutzten den Shortness of Breath Questionnaire der University of California in San Diego. Mittels 21 Items wird die Schwere der dyspnoischen Symptomatik der Patienten bewertet, der Score kann dabei Werte zwischen 0 und 120 annehmen. Aus dem Patientenkollektiv des NETT ergab sich eine Verbesserung des Scores um 4,12 Punkte beim fünfjährigen Follow-Up [103]. Washko et al. ermittelte für die LVRS-Gruppe des NETT (n=608) eine Reduktion des Scores um 25,2% zum 6-Monats-Follow-Up [111]. Horwood et al. zeigten eine signifikante Reduktion um 17 Punkte und 14 Punkte zum 6- und 12-Monats-Follow-Up, danach zeigte sich eine erneute Verschlechterung [110]. Ginsburg et al. geben eine signifikante Verbesserung in 66%, 79% und 78% der Fälle beim 1-, 2- und 5-Jahres-Follow-Up an [109].

Der Komplex der luftnötigen Symptomatik („Shortness of Breath“) ist im SGRQ im Symptoms Score abgebildet. Hier zeigte sich bei uns zum zweiten Follow-Up eine Verbesserung bei 73% der Patienten, ähnlich der Rate von Ginsburg et al.. Einzelne Fragen bezüglich der Dyspnoe befinden sich im SGRQ in den Abschnitten 1, 3 und 6, wobei sich für die Fragen eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe und der damit einhergehenden Einschränkungen ergab (Abs.1, Frage 3: $p=0,01$, Abs. 3, Frage 3: $p=0,03$, Abs. 6, Frage 1-7, p-Werte zwischen 0,01 und $<0,001$ zum 1. FU). Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse der o. g. Studien bezüglich einer Reduktion der Dyspnoe durch eine LVRS.

5.2.4 Chronic Respiratory Disease Questionnaire und SGRQ

Miller et al. (2006, n=62, prospektive, randomisierte Multizenterstudie aus Kanada, [112]) nutzte den krankheitsspezifischen Fragebogen CRQ. Der CRQ setzt sich aus vier Domänen zusammen: Dyspnoe, emotionale Funktionalität, Fatigue und das Gefühl, die Erkrankung und die damit einhergehenden Folgen kontrollieren zu können. Bei Miller et al. zeigte sich eine signifikante postoperative Reduktion der Dyspnoe. Eine Studie von Goldstein et al. (2003, n=55, prospektive, randomisierte Fall-Kontroll-Studie, Nachbeobachtungszeitraum: 12 Monate, [113]) ergab ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Dyspnoe, der Fatigue und des Kontrollgefühls, jedoch nicht für die emotionale Funktionalität. Dieses Ergebnis deckt sich mit dem nur geringen Zugewinn der mentalen Gesundheit in anderen Fragebögen, wie beispielsweise im SF-36.

Im Vergleich zu Goldstein et al. konnte in unserer Studie ebenfalls durch die LVRS ein signifikant verstärktes Kontrollgefühl über die Erkrankung erreicht werden (Abschnitt 4, Frage 4, $p < 0,001$). Fatigue spiegelte sich bei uns am ehesten in den Aussagen „Ich bin schnell erschöpft“ und „Alles ist mir zu mühsam“ wider, hierfür ergaben sich ebenfalls signifikante Verbesserungen (Abs. 3 Frage 6, $p < 0,001$, Abs. 4 Frage 8, $p < 0,001$ zum 1. FU). Direkte Fragen bezüglich der emotionalen Befindlichkeit sind im SGRQ nicht enthalten. Die psychosoziale Einschränkung lässt sich jedoch mittels des Impact Scores bewerten, welcher sich bei 82,4% der Patienten postoperativ zum ersten Follow Up verbesserte. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass sich die psychische Belastung postoperativ reduzierte. Eine alleinige Bestimmung der emotionalen Dimension der Lebensqualität erfolgte in dieser Studie jedoch nicht, sodass die Ergebnisse von Goldstein et al. und anderen Studien mit dem Endpunkt der mentalen Gesundheit weder widerlegt noch bestätigt werden können.

5.2.5 Zusammenfassung des Vergleichs zu Referenzstudien – Effekt der LVRS auf die Lebensqualität

Im Allgemeinen zeigt sich unabhängig von der Wahl des Erfassungsinstruments in allen Studien postoperativ eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Insbesondere die Bereiche der psychosozialen Belastung, der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Dyspnoe konnten verbessert werden. In den meisten Studien zeigt sich im Verlauf eine erneute Verschlechterung der HRQoL im Sinne einer Annäherung oder Unterschreitung der präoperativen Werte im Langzeitaspekt. Auch bei uns zeigt sich bereits im zweiten Nachbeobachtungszeitraum zum Teil eine ausbleibende weitere Verbesserung, eine erneute Verschlechterung oder eine Lebensqualitätsabnahme, beispielsweise als Ausdruck einer Gewöhnung. Die COPD stellt eine chronische Erkrankung dar, die langsam progredient ist. Das Fortschreiten der Erkrankung kann durch die Operation nicht aufgehalten werden, sodass sich dies im Verlauf in einer erneuten Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt. Studien wie das NETT zeigten jedoch auch trotz erneuter abfallender Werte einen persistierenden Lebensqualitätsvorteil im Vergleich zu nicht-operierten Patienten [94]. Somit lässt sich ein kurzfristiger Effekt einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion auf die Lebensqualität nachweisen, insbesondere in den ersten zwölf postoperativen Monaten. Aufgrund des Fortschreitens der Erkrankung ist jedoch von einer erneuten Verschlechterung der Lebensqualität im Verlauf auszugehen, sodass die LVRS nicht als kurative, sondern als palliative Maßnahme anzusehen ist.

5.3 Prädiktoren für Lebensqualitätsänderung

5.3.1 Positive Prädiktoren

Wir führten multiple lineare Regressionsanalysen durch, um positive und negative Prädiktoren für die postoperative Lebensqualitätsänderung zu ermitteln.

Als prädiktive Faktoren für einen starken postoperativen Lebensqualitätszugewinn ermittelten wir einen längeren peripher-stationären Aufenthalt, die Anlage eines Periduralkatheters im Rahmen der Schmerztherapie, bezüglich der Lungenfunktion einen höheren präoperativen Tiffeneau-Index und eine bessere Diffusionskapazität, sowie das Vorhandensein eines heterogenen Emphysems.

5.3.1.1 Heterogenes Emphysem als positiver Prädiktor

In der hier vorliegenden Studie zeigte sich eine um 30,1 Punkte größere Differenz der Lebensqualitätsänderung im Activity Score für Patienten mit als heterogen klassifiziertem Emphysem ($p=0,001$). Ein heterogenes Emphysem als positiver Prädiktor für einen starken Lebensqualitätszugewinn wurde bereits in mehreren anderen Studien beschrieben. Unter anderem das NETT definierte bereits in den frühen Stadien ihrer Forschung Subgruppen, welche besonders stark oder wenig von der Operation profitierten [94, 97, 98, 114]. Insbesondere die Kombination eines heterogenen, oberlappenbetonten Emphysems mit einer geringen körperlichen Leistungsfähigkeit profitierte am stärksten bezüglich einer Lebensqualitätszunahme, einer Besserung der lungenfunktionellen Parameter und bot sogar einen Überlebensvorteil gegenüber der Kontrollgruppe. Seadler et al. bestätigten ebenfalls eine signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der FEV_1 bei Patienten mit heterogenem Emphysem [105].

Sanchez analysierte die Daten des NETT insbesondere in Hinblick auf die Emphysem-Art [99]. Dabei ergaben sich höhere (schlechtere) Ausgangswerte für die Gruppe mit homogenem Emphysem im Total Score (65 Punkte vs. 56 Punkte) sowie eine geringere Reduktion des Total Scores des SGRQ zum 12-Monats-Follow-Up (heterogen -30,4% vs. homogen -27,7%). Auch in dieser Studie zeigte die multiple Regressionsanalyse einen deutlich höheren Benefit für Patienten mit heterogenem Emphysem.

Weder et al. (2021, $n=250$, davon 138 Patienten mit homogenem Emphysem, [115]) ermittelten einen Lebensqualitätszugewinn von Patienten mit homogenem Emphysem bis zu vier Jahre postoperativ, jedoch signifikant weniger als die Patienten mit heterogenem Emphysem. Unsere Studie bestätigt somit die Erkenntnisse der anderen Publikationen bezüglich eines positiven Einflusses eines heterogenen Emphysems auf die Verbesserung der Lebensqualität nach einer LVRS.

5.3.1.2 Lungenfunktionelle Parameter und weitere positive Prädiktoren

Multiple Regressionsanalysen ergaben einen positiven Einfluss eines höheren präoperativen Tiffeneau-Indexes auf die Reduktion der Belastung (Differenz des Impact Scores: +0,9 Punkte pro zusätzlichen Prozentpunkt, $p=0,03$). Weiterhin ließ sich eine höhere präoperative Diffusionskapazität als positiver Prädiktor nachweisen (Differenz des Symptoms Scores: D_{LCO} : +0,7 Punkte pro zusätzlichen Prozentpunkt, $p=0,01$). In dieser Studie zeigte sich somit ein stärkerer Lebensqualitätszugewinn für Patientin mit präoperativ besserer Lungenfunktion.

Goldstein et al. [113] ermittelten eine geringe D_{LCO} , Ferrer et al. [93] eine geringe FEV_1 als prädiktive Faktoren für einen fehlenden oder geringen Zugewinn an Lebensqualität. Die Rolle der D_{LCO} als prädiktiver Faktor wurde bereits durch andere Studien, beispielsweise durch das NETT beschrieben [94, 116, 117]. Dort wurde insbesondere eine erhöhte Mortalitätsrate bei präoperativ niedriger D_{LCO} beschrieben. In dieser Studie zeigte sich nun jedoch auch ein signifikanter Einfluss der D_{LCO} auf die Lebensqualität im Sinne eines stärkeren Benefits bei präoperativ besserer Diffusionskapazität.

Einige Studien beschrieben eine positive Korrelation einer verbesserten postoperativen FEV_1 , einer Reduktion der Hyperinflation sowie des Vorhandenseins eines oberlappendominanten Emphysems mit der postoperativen Lebensqualitätszunahme, insbesondere in den Bereichen der Dyspnoe und der körperlichen Funktionsfähigkeit [105, 106, 111]. In der hier vorliegenden Studie zeigten sich keine statistischen Signifikanzen für die lungenfunktionellen Parameter FEV_1 , RV und TLC. Es ist jedoch die Tendenz erkennbar, dass eine starke präoperativ bestehende Hyperinflation als positiver Prädiktor für eine starke Lebensqualitätszunahme gewertet werden könnte (Differenz des Symptomsscores: TLC: +0,25 Punkte pro zusätzlichen Prozentpunkt, $p=0,057$, RV: +0,1 Punkte pro zusätzlichen Prozentpunkt, $p=0,06$). Für die Lokalisation des Emphysems ergab sich in dieser Studie bei alleiniger Resektion eines Lappens keine prädiktive Signifikanz. Eine Prüfung des Einflusses der postoperativen Lungenfunktion auf die Lebensqualität erfolgte in dieser Studie nicht, da wir uns auf das Ziel einer verbesserten Indikationsstellung mittels präoperativer Variablen konzentrierten.

Bezüglich eines längeren peripher-stationären Aufenthaltes und einer PDK-Anlage als prädiktive Faktoren fanden wir keine Referenzdaten. Den stärkeren Lebensqualitätszugewinn bei PDK-Anlage führten wir auf eine bessere Analgesie und damit auch frühere Mobilisierung der Patienten zurück.

5.3.2 Negative Prädiktoren

Als prädiktive Faktoren für einen geringeren Zugewinn an Lebensqualität ermittelten wir die Notwendigkeit einer präoperativen LTOT über einen längeren Zeitraum, eine präoperativ hohe Anzahl von pack years, eine längere OP-Dauer sowie die Resektion an mehreren Lungenlappen, sofern der Oberlappen mitbeteiligt war.

Das NETT definierte ein Non-Oberlappen-Emphysem als prädiktiv für eine geringere Lebensqualitätszunahme, insbesondere in Kombination mit einer hohen körperlichen Leistungsfähigkeit [91, 98]. Bezüglich der Beteiligung des Unterlappens führte Perikleous et al. 2017 eine Studie mit 36 Patienten mit Emphysem im Mittel- oder Unterlappen durch [117]. Hierbei zeigten sich sowohl signifikante Verbesserungen bei den lungenfunktionellen Parametern (FEV_1 und RV/TLC-Ratio bis 6 Monate postoperativ), als auch hinsichtlich der Lebensqualität bei einer ähnlichen 90-Tages-Mortalität von 5,6%. Die Verbesserung der Lebensqualität zeigte sich im SF-36 insbesondere in den Bereichen der körperlichen Funktionsfähigkeit. Die Studie zeigte auf, dass Patienten mit Non-Oberlappen-Emphysem ebenfalls signifikant von der Operation profitieren, jedoch weniger als Patienten mit oberlappenbetontem Emphysem. In unserer Studie ergaben sich keine Hinweise auf einen geringeren Zugewinn bei Patienten mit Non-OL-Emphysem (präoperativ/FU1: OL: $29,2 \pm 18,3$ vs. Non-OL: $35 \pm 18,8$ Punkte, $p=0,5$). Es stellte sich jedoch ein signifikant geringerer Profit dar, sobald ein Non-Oberlappen in Kombination mit einem Lungenoberlappen reseziert wurde. Wir fanden keine Referenzstudien, die die Kombination eines Oberlappens mit einem Non-Oberlappen ebenfalls als negativen Prädiktor werteten. Darüber hinaus ließen sich keine Studien ausfindig machen, in denen präoperative pack years oder LTOT-Dauer sowie die Operationsdauer prädiktiven Charakter aufwiesen. Bei näherer Betrachtung spricht eine präoperativ bestehende LTOT jedoch für ein im Allgemeinen schwerwiegenderes Krankheitsstadium mit stark eingeschränkter Aktivität. Eine Meta-Analyse aus dem Jahre 2018 bestätigte zudem, dass eine längere Operationsdauer häufiger mit postoperativen Komplikationen assoziiert sein kann [118]. Andere Studien wiederum, wie beispielsweise die von Pompili et al. wiesen postoperative Komplikationen als Prädiktor für eine deutlich geringere Lebensqualitätszunahme, insbesondere durch eine erhöhte emotionale Belastung, nach [119].

5.4 Lungenfunktionelle Parameter und BGA

Neben der subjektiven Beurteilung der Lebensqualität erhoben wir auch objektivierbare lungenfunktionelle und laborchemische Parameter. Die Studie ergab eine signifikante Steigerung der FEV_1 um durchschnittlich 150ml, beziehungsweise 5,8% innerhalb der

ersten sechs postoperativen Monate ($p=0,001$). Weiterhin zeigte sich eine signifikante Reduktion des Residualvolumens (FU1: -45,6%, $p=0,009$, FU2: -27,3%, $p=0,01$) und der totalen Lungenkapazität (FU1: -16%, $p=0,002$, FU2: -10,1%, $p=0,03$) innerhalb der ersten zwölf postoperativen Monate. Die Steigerung des Tiffeneau-Indexes sowie der Diffusionskapazität waren nicht signifikant. Bezüglich der Blutgase ließ sich eine signifikante Reduktion des paCO_2 um durchschnittlich 0,7kPa zum ersten und 0,6kPa zum zweiten Follow-Up ($p<0,01$) ermitteln. Die Änderungen des paO_2 sowie der Sauerstoffsättigung zeigten sich nicht signifikant. Zur vereinfachten Vergleichbarkeit befinden sich in Tabelle 24 die absoluten Werte unserer Studie sowie zweier Referenzstudien zum präoperativen Zeitpunkt und zum Ein-Jahres-Follow-Up. Ein Vergleich mit den Daten des NETT ist nicht möglich, da in den Originalstudien nur die präoperativen Werten angegeben werden.

Tabelle 24: Vergleich der prä- und postoperativen lungenfunktionellen Parameter und der BGA zu den Daten von Goldstein et al. und Hillerdal et al.

	Universitätsmedizin Rostock		Goldstein et al. [113]		Hillerdal et al. [100]		NETT [91]	
	Prä	FU2	Prä	1Jahr	Prä	1 Jahr	Prä	1 Jahr
FEV ₁ in %	26,6±8,9	29,3±9,4	33±3	41±2	26±6	31±8	26,8±7	-
FEV ₁ in L	0,8±0,3	0,9±0,3	0,8±0,1	1,0±0,1	0,7±0,2	0,9±0,3	-	-
FEV ₁ /FVC	45,9±9,6	47,7±10,3	33±2	33±1	-	-	-	-
RV in %	254,7±71,1	227,4±57,8	228±10	192±9	255±43	199±50	220,5±50	-
TLC in %	128,6±27,9	118,5±19	142±4	134±4	135±16	120±18	128±15	-
D _{lCO} in %	24,2±9,5	24,6±8,1	35±2	37±2	-	-	28±10	-
pO ₂ in kPa	8,5±1	8,7±1,5	9,3±0,2	-	8,8±1,2	9,1±1,7	8,6±1,4	-
pCO ₂ in kPa	6,2±1,1	5,6±0,7	5,9±0,1	-	5,3±0,7	5,1±0,6	5,7±0,8	-

MW (±SD), - : nicht angegeben, FU2= Follow-Up 2 (9-12 Monate postoperativ)

Eine Cochrane-Metaanalyse aus 11 Studien (2016, $n=1760$, [102]) ergab eine durchschnittliche Steigerung der FEV₁ bis zum Ende der Follow-Up-Zeiträume um 200ml, sowie eine Reduktion des Residualvolumens um 44% und der totalen Lungenkapazität um 14,8% im Vergleich zur medikamentös behandelten Referenzgruppe. Durchschnittliche präoperative Werte wurden mit FEV₁ 25-33% bzw. 0,65-0,82L, RV 217-287% und TLC 125-151% angegeben.

Seadler et al. [105] zeigten Verbesserungen der FEV₁ bei 80%, der FVC bei 89% und des RV bei 84% aller Patienten innerhalb des ersten postoperativen Jahres. Dabei konnte die FVC um 46% und die FEV₁ um 43% signifikant gesteigert, das RV um 23% signifikant reduziert werden ($p<0,0001$).

Die präoperativen Ausgangswerte unserer Studie liegen allesamt in der o. g. Spannweite der aktuellen Literatur. Im Schnitt zeigte sich bei uns jedoch zum zweiten Follow-Up eine geringere Steigerung der FEV₁ (präoperativ zu FU1: UMR: +2% bzw. +90ml vs. Goldstein et al.: +8% bzw. +200ml vs. Hillerdal et al. +5% bzw. +140ml vs. bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes: Van Agteren et al. (Cochrane): +200ml). Weiterhin ergab sich eine geringere Reduktion des RV (präoperativ zu FU1: UMR: -27,6% vs. Goldstein et al.: -36% vs. Hillerdal et al. -56% vs. bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes: Van Agteren et al. -44%). Für die Änderung der TLC ergab sich der Wert innerhalb der Spannbreite (Präoperativ zu FU1: UMR: -10,5%, Goldstein et al.: -8%, Hillerdal et al.: -15%, bis zum Ende des Follow-Up-Zeitraumes: van Agteren et al. -14,8%). Die in der Literatur veröffentlichten Veränderungen der lungenfunktionellen Parameter sind häufig nicht als absolute Werte, sondern als Differenz zwischen der LVRS- und der medikamentösen Kontrollgruppe angegeben, sodass sich ein Vergleich schwierig gestaltet. Eine tiefergehende Aufarbeitung, Vergleich und Diskussion der lungenfunktionellen Parameter und Blutgase nach LVRS erfolgt in einer weiteren Dissertation der Universitätsmedizin Rostock aus demselben Patientenkollektiv und wird hier nicht weiter thematisiert.

5.5 Peri- und postoperative Morbidität

Die postoperative Komplikationsrate dieser Studie lag bei 75%. Bei fast jedem Patienten ließ sich postoperativ eine Fistelung nachweisen, davon 75% mit prolongierter Dauer >7 Tage. Die Fistelung (eng. „Air Leaks“) stellt eine erwartbare Komplikation einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion dar, da der Absetzungsrand des lufthaltigen Gewebes durch die eingesetzten Stapler häufig nicht vollständig verschlossen werden kann und somit Luft in den Pleuraspalt entweicht. Schwerwiegend wird eine solche Fistelung jedoch erst dann, wenn die Luft nicht ausreichend resorbiert oder drainiert wird und sich komplikativ ein Pneumothorax bzw. Weichteilemphysem ausbildet oder die Fistel über einen längeren Zeitraum fortbesteht. Studien belegen, dass Air Leaks die häufigste Komplikation nach einer Lungenresektion darstellen [120, 121]. Weitere häufige Komplikationen waren in dieser Studie der postoperative Pneumothorax (30%) sowie das Weichteilemphysem (20%). Beide Komplikationen stehen im engen pathophysiologischen Zusammenhang mit der Fistelung.

Das NETT gibt eine Komplikationsrate von 58,7% innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage an [94, 97]. Air Leaks sind in diese Berechnung nicht miteingeschlossen. Abzüglich der Fistelung als Komplikation betrüge unsere Komplikationsrate noch 45% und ist um 14% geringer als die im NETT aufgeführte.

29,8% der Patienten wiesen beim NETT eine schwere pulmonale Morbidität, 20% eine schwere kardiovaskuläre Morbidität auf. Aus unserer Studie ergab sich eine deutlich geringere Rate an Herzrhythmusstörungen (2,5% vs. NETT: 23,5%) und Re-Intubationen (10,3% vs. NETT: 21,8%). Die Komplikationsraten für Pneumonien (18% vs. NETT: 18,2%) und Tracheotomien (7,5% vs. NETT: 8%) waren ähnlich [94].

5.5.1 Prolongierte Fistelung

Die von uns ermittelte Komplikationsrate der prolongierten Fistelung (75%) liegt in der Spannbreite der meisten Referenzwerte der aktuell veröffentlichten Studienlage. Ciccone et al. beschreiben eine Rate von 45,2% in einer Patientenpopulation von 250 [122]. Das NETT gibt die derzeit höchste Rate mit einer Häufigkeit von >90% für postoperative Fisteln mit einer medianen Dauer von 7 Tagen an, bei 3,3% der Patienten musste eine Revisionsoperation zum Fistelverschluss erfolgen [94, 114, 123]. In einer kleineren Studie von Goldstein et al. [113] wurde bei 35,7% der Patienten eine prolongierte Fistelung >7d verzeichnet, insgesamt war in 3,6% der Fälle eine Re-Operation zum Fistelverschluss notwendig. Bei einer im Jahre 2016 veröffentlichten retrospektiven Studie der Columbia University of New York mit 91 Studienteilnehmern aus den Jahren 2004-2014 ergab sich eine Rate von 57% für eine prolongierte Fistelung >7d, bei 3% der operierten Patienten war eine Re-Operation notwendig [109]. Seadler et al. beschrieben primäre Fistelraten von 71%, 37% davon prolongiert >14d [105]. Die aktuelle Studienlage beschreibt somit eine durchschnittliche Fistelrate von 35-90%. Damit liegt die von uns ermittelte Rate im durchschnittlichen Rahmen.

Trotz der zu anderen Studien vergleichbar durchschnittlichen Rate an prolongierten Fistelungen war bei uns bei jedem vierten Patienten eine Revisionsoperation zum Fistelverschluss notwendig. Dies ist eine deutlich höhere Rate als in anderen Studien (25,6% vs. 3-3,6% [94, 109, 113]). Grund hierfür können mehrere Faktoren sein. In der von uns ermittelten Revisionsoperationsrate sind alle Re-Operationen in dem Zeitraum zwischen der LVRS und dem ersten Follow Up eingeschlossen. Dadurch sind auch zwei Patienten mit einberechnet, die im Rahmen eines erneuten stationären Aufenthaltes revidiert wurden, beide aufgrund eines Pneumothorax, bei dem schließlich auch eine Fistel verschlossen wurde. Wenn demnach nur Operationen berücksichtigt werden, die im Rahmen des ersten stationären Aufenthaltes stattgefunden haben, würde die Rate somit nur noch 20,5% betragen.

Okereke et al. führten 2005 eine Studie mit 319 Patienten durch, um Air Leaks nach einer Lungenresektion zu charakterisieren [124]. Dabei bestand bei 58% der Patienten postoperativ eine Fistelung. Die mediane Dauer betrug 3 Tage, nach 7 Tagen hatten

sich 90% der Fistelungen selbst limitiert. In unserer Studie erfolgten 50% der Revisionsoperationen noch vor dem siebten postoperativen Tag und damit in der Zeit, in der sich nach Okereke et al. bis zu 90% der Fisteln selbstständig limitieren. Es ist nicht auszuschließen, dass sich ein Teil der Fistelungen selbstständig verschlossen hätte, wenn die Indikation zur Operation erst ab dem 7. postoperativen Tag gestellt worden wäre. Die Revisionsrate nach dem 7. postoperativen Tag innerhalb des ersten stationären Aufenthaltes betrug 10,3%.

Weiterhin wiesen 62,5% der revidierten Patienten ein progredientes Weichteilemphysem auf und mussten zum Teil tracheotomiert werden. Ein progredientes Weichteilemphysem ist eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation und bedarf in vielen Fällen einer operativen Versorgung. Eine Studie aus der Schweiz aus dem Jahre 2018 beschreibt eine Fistelrate von 30% >7d mit einer Revisionsrate von 10% [125]. Diese Re-Operationswerte sind trotz niedrigerer Fistelrate vergleichbar mit unseren Raten. Als Ursache für die hohe Revisionsrate wird in der Schweizer Studie ebenso eine aggressivere und frühzeitigere operative Indikationsstellung für den Fistelverschluss angegeben, sobald ein progredientes Weichteilemphysem auftritt.

Mehrere Studien gaben eine geringe präoperative D_{LCO} als positiven Prädiktor für das Auftreten einer Fistelung an [116, 123]. In unserer Studie zeigte sich kein signifikanter Einfluss der D_{LCO} auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Fistelung.

5.6 Peri- und postoperative Mortalität

Hohe Mortalitätsraten waren in der Vergangenheit immer wieder Grund für die geringe Zahl an durchgeführten LVRS in Deutschland, aber auch weltweit. Das NETT publizierte 2003 erstmalig Ergebnisse aus seiner Studie [126]. Zu diesem Zeitpunkt ergab sich eine 90-Tages-Mortalitätsrate von 7,9%. Daraufhin erfolgte die Definition einer prädiktiven High-Risk-Gruppe ($FEV_1 \leq 20\% + D_{LCO} \leq 20\%$ oder homogenes Emphysem), in welcher sich ein stark erhöhtes Mortalitätsrisiko von 16% innerhalb von 30 Tagen bzw. 29% innerhalb der ersten drei postoperativen Monate darstellte [89]. Nach Ausschluss dieser Patienten ergab sich eine 90-Tages-Mortalitätsrate von 5,5% im Vergleich zu 1,5% der Medical Group [94]. Die meisten publizierten Mortalitätsraten bewegen sich im Rahmen von 0-7%.

Eine weitere große Studie wurde 2014 von Ahmad et al. veröffentlicht [127]. Die retrospektive Querschnittsstudie beinhaltet die Daten von 3307 amerikanischen Patienten, die sich in den Jahren 2000-2010 einer LVRS unterzogen. Hierbei ergab sich eine In-Hospital-Mortalität von 6,1% bei einer medianen Aufenthaltsdauer von 9 (5;15)

Tagen. Seadler et al. geben eine In-Hospital-Mortalität von 4,9% bei einer durchschnittlichen Liegedauer von 14,3 Tagen sowie eine 1-Jahres-Mortalitätsrate von 6% an [105]. Das Canadian Lung Volume Reduction Surgery Trial veröffentlichte 2013 eine multizentrische randomisierte kontrollierte Studie, in der 62 Patienten (32 davon in der LVRS-Gruppe) über mehrere Jahre nachbeobachtet wurden. Dabei ergab sich eine 30-Tages-Mortalität von 0%, eine 90-Tages-Mortalität von 6% sowie eine 2-Jahres-Mortalität von 16% [112, 128]. Weitere Studien ergaben 30-Tages-Mortalitätsraten von 5,1% (Hamacher et al. 2002, n=39, [106]), 5,6% (Decker et al. 2014, n=538, [129]) und 7,1% (Goldstein et al., n=55, [113]).

Unsere 30-Tages-Mortalitätsrate (exklusive der intraoperativen Mortalitätsrate von 2,5%) von 5% liegt somit innerhalb der Spannbreite der publizierten Daten. Die 90-Tages-Mortalitätsrate von 10% liegt deutlich über dem nationalen und internationalen Durchschnitt. Grund hierfür ist höchstwahrscheinlich eine gelockerte Indikationsstellung für die Operation. In der Zeit nach der durch das NETT veröffentlichten Studie begannen viele Zentren damit, die Indikationsstellung für die operative Versorgung auf heterogene, oberlappenbetonte Emphyseme zu beschränken. Dies resultierte in geringeren Mortalitätsraten, da Hochrisiko-Patienten nicht zur Operation zugelassen wurden. Wie einige Studien jedoch zeigten, ist auch für Hochrisiko-Patienten wie beispielsweise Patienten mit homogenem Emphysem ein Lebensqualitätszugewinn zu erwarten [99, 115]. Eine geringe D_{LCO} oder pulmonale Hypertonie wurden ebenso häufig als Ausschlusskriterien gewertet, Caviezel et al. konnten in ihren Studien jedoch einen Lebensqualitätszugewinn bei ähnlicher Mortalitätsrate nachweisen [130, 131]. Deshalb entschieden wir uns dazu, die durch das NETT vorgegebenen Einschlusskriterien zu erweitern und zusätzlich auch komorbide Patienten mit homogenem, nicht-oberlappenbetontem Emphysem und geringer präoperativer D_{LCO} zu operieren. Obwohl die oben genannten Studien für das Vorhandensein eines homogenen Emphysems oder einer pulmonalen Hypertonie sowie einer geringen D_{LCO} keinen Unterschied in der 90-Tages-Mortalität ergaben, ist nicht auszuschließen, dass diese Faktoren bei uns ursächlich für die hohe Mortalitätsrate sein könnten. Zusätzlich operierten wir nicht nur elektive Patienten, sondern schlossen auch Patienten in die Studie mit ein, die notfallmäßig (z. B. bei Z. n. Bullaruptur mit großem Pneumothorax) oder im Rahmen einer akuten Exazerbation operiert wurden, sodass bei diesen Operationen nicht dieselbe ausführliche präoperative Diagnostik und Indikationsstellung erfolgte und präoperativ bereits schlechtere Ausgangsbedingungen bestanden. Wie bereits in Kapitel 5.1 aufgezeigt, war unser Patientengut im Vergleich zu dem Patientengut des NETT präoperativ stärker in seiner Lebensqualität eingeschränkt. Hillerdal et al. berichten von

einer ähnlich hohen 90-Tages-Mortalitätsrate von 12% [100]. Im Gegensatz zu uns wurden bei Hillerdal et al. jedoch Patienten mit pulmonaler Hypertonie sowie $D_{LCO} < 20\%$ aus der Studie ausgeschlossen.

5.6.1 Prädiktoren für Mortalität

Als einzige signifikante Prädiktoren für die Mortalität ergaben sich bei uns die Dauer des intensivstationären Aufenthaltes sowie das Auftreten kardialer Komplikationen. Es zeigte sich ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit zunehmender Liegedauer auf der Intensivstation (8,3d vs. 3,9d, $p=0,04$) sowie mit dem Auftreten einer kardialen Arrhythmie ($p=0,05$). Weiterhin zeigte sich, dass ein hoher präoperativer Activity Score (starke Aktivitätseinschränkung) gleichfalls mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko korrelierte, allerdings nicht signifikant ($p=0,06$). In der Literatur werden nach Ausschluss der Hoch-Risiko-Gruppe insbesondere das Vorhandensein eines Emphysems außerhalb des Oberlappens, sowie eine hohe körperliche Leistungsfähigkeit als Prädiktoren der Mortalität genannt [114, 116]. Im Gegensatz zu der im NETT genannten hohen körperlichen Leistungsfähigkeit, ist bei uns eher eine Einschränkung der Aktivität bei vordringlich geringer körperlicher Leistungsfähigkeit prädiktiv, ohne jedoch Signifikanz zu erreichen (Activity Score). Die fehlende Signifikanz ergibt sich am ehesten aus der geringen Stichprobe in der Gruppe der Verstorbenen, da der präoperative Fragebogen vor der Operation von nur 2/3 der verstorbenen Patienten ausgefüllt wurde. Weiterhin besitzt die hohe körperliche Leistungsfähigkeit nach Angaben des NETT nur prädiktiven Charakter in Kombination mit einer Non-OL-Resektion. In unserer Studie zeigte sich keine Korrelation der Mortalität mit dem resezierten Lungenlappen. Hillerdal et al. berichten ebenso von einer linearen positiven Korrelation von hohen Activity Scores und einer erhöhten Mortalität [100], passend zu den Ergebnissen unserer Studie.

5.7 High-Risk-Gruppe

2001 publizierte das NETT eine Teilstudie, in der Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität definiert wurden [89]. Patienten mit einer $FEV_1 \leq 20\%$ in Kombination mit einer $D_{LCO} \leq 20\%$ oder einem homogenen Emphysem sollten fortan aus der Studie exkludiert werden. Für die High-Risk-Gruppe ergaben sich hohe Mortalitätsraten von 16% (30-Tages-) bzw. 28,6% (90-Tages-Mortalität) [94]. 2014 veröffentlichten Kaplan et al. Langzeitdaten aus den Jahren 1997-2004 zu den Outcomes der High-Risk-Gruppe ($n=140$, davon 70 LVRS) des NETT [132]. Er konnte zeigen, dass sich für die ersten drei postoperativen Jahre ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko der High-Risk-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ergab, im Langzeitaspekt ließ sich dies jedoch nicht mehr nachweisen.

Unsere Studie ergab keine signifikante Korrelation der Zugehörigkeit zur High-Risk-Gruppe mit der Mortalität. Weiterhin ließ sich keine Korrelation zu peri- und postoperativen Komplikationen nachweisen.

5.7.1 High-Risk-Gruppe als negativer Prädiktor für die Lebensqualitätsänderung

Criner et al. zeigten bereits 2011, dass für die High-Risk-Gruppe ein Lebensqualitätsnachteil im Vergleich zu der Non-High-Risk-Gruppe besteht [94].

Übereinstimmend hat sich in unserer Studie gleichfalls ein signifikanter Unterschied zwischen der Hochrisiko- und der nicht-Hochrisikogruppe gezeigt.

Für den Total und den Impact Score zeigten sich zum zweiten Follow-Up und für den Activity Score für beide Nachbeobachtungszeiträume ein stärkerer Lebensqualitätszugewinn für die Non-High-Risk-Gruppe (Total: $p=0,03$, Impact: $p=0,01$, Activity: $p=0,001$). Der Symptoms Score ergab keine signifikanten Unterschiede (p -Werte: 0,3 – 1), die Symptomatik der Patienten scheint demnach ähnlich und unabhängig von der Zugehörigkeit zur Risikogruppe zu sein.

Bei Criner et al. ließ sich bei dem Zwei-Jahres-Follow-Up in der Non-High-Risk-Gruppe eine Verbesserung des Total Scores in 37% der Fälle, in der High-Risk-Gruppe jedoch nur bei 10% nachweisen [94]. Hierfür wurde jedoch bereits eine 5-Punkte-Reduktion als Verbesserung angesehen [95]. In unserer Studie konnte bei 88,9% der Non-High-Risk-Patienten und bei 63,5% der High-Risk-Patienten eine 8-Punkte-Reduktion zum zweiten Follow-Up erreicht werden, die Daten des NETT hingegen beziehen sich auf das Zwei-Jahres-Follow-Up. Inwieweit dieser Effekt auch langfristig anhält, ist durch unsere Studie nicht erhoben worden. Weiterhin ergab sich in dieser Studie zum 12-Monats-Follow-Up eine Reduktion des Total Scores um 45,4% in der Gruppe der überlebenden Non-High-Risk-Patienten und eine Reduktion um 18,9% in der Gruppe der überlebenden High-Risk-Patienten ($p=0,03$). Unsere Studie bestätigt somit die Ergebnisse der anderen Studien. Kaplan et al. zeigten, dass der Langzeiteffekt der High-Risk- und der Non-High-Risk-Gruppe bezüglich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotzdem vergleichbar war ($p<0,01$) [132].

Andere Studien beschäftigten sich mit der Frage, ob die Hochrisikogruppe trotz geringerem Benefit im Vergleich zu der Non-High-Risk-Gruppe von der Operation profitiert. Kaplan et al. analysierten hierzu speziell die High-Risk-Gruppe der NETT-Population [132]. Dabei ergab sich ein signifikanter Benefit bezüglich der Lebensqualitätsänderung nach LVRS. Der University of California San Diego Shortness

of Breath Questionnaire zeigte sich ab dem 6. Monat bis einschließlich des vierten Jahres im Vergleich zur medikamentös behandelten Gruppe signifikant verbessert [132]. Die unangepasste Quality of Well-Being Scale ergab ebenfalls einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit besseren Werten der LVRS-High-Risk-Gruppe. Signifikante Werte wurden jedoch nur für den Follow-Up-Zeitraum 2-4 Jahre erreicht ($p < 0,05$) [132]. Kaplan et al. konnten somit einen Lebensqualitätsvorteil der High-Risk-LVRS-Gruppe innerhalb der ersten fünf postoperativen Jahre im Vergleich zu der Kontrollgruppe nachweisen.

Die aktuelle Studienlage ergibt für die High-Risk-Gruppe im Vergleich zu der Non-High-Risk-Gruppe insbesondere innerhalb der ersten zwei postoperativen Jahre einen geringeren Benefit der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch die Operation. Nichtsdestotrotz scheinen die Patienten der Hochrisikogruppe nach LVRS gegenüber der medikamentösen Gruppe einen Lebensqualitätsvorteil zu haben. Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass Patienten der High-Risk-Gruppe ebenfalls von der Operation profitieren, jedoch signifikant weniger als die Patienten ohne Zugehörigkeit zu dieser Gruppe. Die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie decken sich somit mit den Ergebnissen des NETT [132]. Auffällig bei dieser Analyse war, dass die signifikanten Unterschiede meist erst im zweiten Nachbeobachtungszeitraum ersichtlich waren. Dies lässt darauf schließen, dass die Unterschiede vordringlich im mittel- bis langfristigen Aspekt auftreten.

5.8 Stärken, Limitationen und Ausblick

Die hier vorliegende Studie ist eine der wenigen wissenschaftlichen Arbeiten, die sich fast ausschließlich auf die Lebensqualität nach einer LVRS konzentriert. Damit war es uns möglich, die Änderung der Lebensqualität tiefergehend zu erforschen, Prädiktoren für ihre Änderung zu identifizieren sowie Dimensionen der Lebensqualität zu beschreiben, in denen unser Patientengut besonders stark oder wenig von der Therapie profitierte. Wir beschränkten uns hingegen nicht nur auf den Aspekt der Lebensqualität, sondern prüften auch die Beziehung der Lebensqualität mit objektiven Faktoren wie den lungenfunktionellen Parametern, der Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe und der Komplikations- und Mortalitätsrate. Des Weiteren diente die Arbeit durch den Vergleich zu Referenzstudien gleichzeitig auch der Qualitätssicherung der Universitätsmedizin Rostock.

Trotzdem unterliegt die Aussagekraft der hier vorliegenden Studie einigen Limitationen. Zum einen handelt es sich um eine Kohortenstudie und nicht um eine randomisierte Fall-Kontroll-Studie. Aus diesem Grund können aus diesem Studienmodell nur Aussagen über die Veränderung der Parameter über die Zeit und mögliche Einflussfaktoren

getroffen werden. Vergleiche zu einer Kontrollgruppe mit anderer Therapie sind nicht möglich. Ein Großteil der Referenzstudien führte jedoch Fall-Kontroll-Studien durch und gab die Ergebnisse als Vergleiche zwischen den beiden Gruppen an. Vergleiche zu Referenzstudien gestalteten sich somit teils schwierig, da nur selten die Rohdaten publiziert wurden. Eine weitere Limitation ist die relativ kurze Nachbeobachtungsdauer von maximal einem Jahr. In vielen Studien, insbesondere auch durch das NETT, werden einige Veränderungen erst im Langzeitaspekt beschrieben. Diese Langzeitdaten wurden durch unsere Studie nicht erfasst, sodass sich die Erkenntnisse auf einen kurz- bis mittelfristigen Rahmen begrenzen. Eine weitere größere Limitation stellt die kleine Stichprobengröße unserer Studie dar, sodass eine Übertragung der hier ermittelten Erkenntnisse auf die gesamte Population der COPD-Patienten kaum möglich und die Aussagekraft somit eingeschränkt ist. Durch die kleine Stichprobe gab es zum Teil Schwierigkeiten, Signifikanzen in noch kleineren Subgruppen (wie beispielsweise der High-Risk-Gruppe oder der Gruppe der Verstorbenen) zu detektieren. Verstärkt wurde dieses Problem durch teilweise fehlende Daten, insbesondere der präoperativen Fragebögen in der Gruppe der verstorbenen Patienten. Weiterhin ist eine Verzerrung der Angaben im Fragebogen nicht auszuschließen, da die Fragebögen zu einem großen Teil im Rahmen der COVID-19-Pandemie telefonisch erarbeitet wurden und die Aussagen der Patienten durch die den Fragebogen ausfüllende Person subjektiv abweichend gewertet worden sein könnten. Weiterhin ist durch die Durchführung einer LVRS per se bereits von einem relevanten Placebo-Effekt auszugehen, sodass ein Teil der Lebensqualitätsbesserung vielleicht auch durch die Erwartungshaltung der Patienten bedingt ist.

Um den Einfluss der LVRS auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität weiter zu überprüfen, sollten in Zukunft die hier ermittelten Ergebnisse in einer größeren, randomisierten Fall-Kontroll-Studie überprüft werden. Es gibt bereits eine Vielzahl von Studien zu den Bereichen der lungenfunktionellen Besserung, Komplikationen und Mortalität. Eine weitere, tiefergehende Untersuchung der Lebensqualität in all ihren Dimensionen könnte ein wichtiges Ziel der zukünftigen Forschung darstellen, unter anderem auch um die Evidenz zu steigern sowie eine breitere Datenlage zu schaffen, um Patienten präoperativ besser aufklären und beraten zu können.

6 Zusammenfassung

In dieser prospektiven, klinischen Kohortenstudie wurde der Einfluss einer chirurgischen Lungenvolumenreduktion auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit schwergradigem Emphysem erforscht. Dafür wurde die Lebensqualität mit Hilfe des Saint George's Respiratory Questionnaire zu einem präoperativen und zu zwei postoperativen Zeitpunkten (3-6 und 9-12 Monate) erfasst. Im Anschluss folgte die statistische Auswertung mittels Varianzanalysen und Mittelwert- und Medianvergleichen. Mit multiplen linearen Regressionsanalysen erfolgte die Identifizierung von Prädiktoren für die Lebensqualitätsänderung.

Diese Studie konnte eine signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach einer LVRS nachweisen. Es zeigten sich in >80% der Fälle eine Verbesserung des Total Scores des SGRQ im Sinne einer 8-Punkte-Reduktion vom präoperativen Zustand zu den beiden Nachbeobachtungszeiträumen. Die Teilscores verbesserten sich ebenso bei >70% der Patienten. Durchschnittlich konnten die Scores um 32-49% bzw. um 22,7 bis 31,3 Punkte gesenkt werden, damit konnte in dieser Studie ein stärkerer Benefit als in anderen Vergleichsstudien nachgewiesen werden. Bezüglich der Identifikation von Prädiktoren ergaben sich signifikante Unterschiede der High-Risk-Gruppe (nach NETT: $FEV_1 \leq 20\%$ + $D_{LCO} \leq 20\%$ oder homogenes Emphysem) und der Non-High-Risk-Gruppe mit einem stärkeren Benefit der Non-High-Risk-Gruppe (Reduktion des Total Scores um 45,5% vs. 28,9%, $p=0,03$). Weiterhin zeigte sich die Klassifikation als heterogenes Emphysem als positiver Prädiktor einer Lebensqualitätszunahme (Activity Score, Differenz von präoperativ zum FU 1 im Vergleich zum homogenen Emphysem: +30,1 Punkte, $p=0,001$). Ein längerer stationärer Aufenthalt, eine Schmerztherapie mittels Periduralkatheter, ein höherer präoperativer Tiffeneau-Index, sowie eine gute präoperative Diffusionskapazität waren ebenfalls positiv prädiktive Faktoren für einen stärkeren postoperativen Lebensqualitätszugewinn ($p=0,005$ bis $0,04$).

Als prädiktive Faktoren für einen geringen Zugewinn an Lebensqualität ermittelten wir eine präoperativ bestehende LTOT-Therapie, präoperativ hohe Anzahl an pack years, eine längere OP-Dauer sowie die kombinierte Resektion des Oberlappens mit dem Unter- oder Mittellappen ($p=0,007$ bis $0,05$).

Die von uns ermittelte Rate an Komplikationen lag im Bereich der Referenzwerte der aktuellen Studienlage. Die Rate an prolongierten Fistelungen war vergleichbar mit denen der Referenzstudien, trotzdem wies unsere Studie eine höhere Rate an Revisionsoperationen zum Fistelverschluss auf. Am ehesten ist die Rate aufgrund einer frühen operativen Indikationsstellung bei progredientem Weichteilemphysem bedingt.

Die 30-Tages-Mortalitätsrate von 5% lag in der Spannbreite der Referenzwerte, die 90-Tages-Mortalität lag mit 10% oberhalb der Spannbreite (0-7%) und ist am ehesten auf eine gelockerte Indikationsstellung sowie auf die Inklusion von Notfalloperationen in diese Studie zurückzuführen.

Im Allgemeinen bestätigt diese Studie die Erkenntnisse bereits publizierter Referenzstudien, konnte jedoch die Veränderung der Lebensqualität tiefergehend untersuchen und aufzeigen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigte sich bei uns über den Zeitraum von zwölf postoperativen Monaten signifikant verbessert, die Skala der Belastung zeigte als einzige bereits zum zweiten Follow Up eine erneute geringgradige Verschlechterung der Lebensqualität. Die Ergebnisse implizieren einen starken Benefit der Patienten von der LVRS, der jedoch im mittel- bis langfristigen Verlauf durch den Progress der Erkrankung vermutlich wieder abnehmen wird. Limitationen dieser Studie waren insbesondere die kleine Stichprobengröße und die relativ kurze Nachbeobachtungszeit sowie eine mögliche Verzerrung bei dem Ausfüllen des Fragebogens durch die subjektive Bewertung der Aussagen des Patienten durch die den Fragebogen ausfüllende Person. In der Zukunft bedürfen die oben genannten identifizierten Prädiktoren für die Lebensqualitätsänderung einer weiteren Überprüfung in einer größer angelegten randomisiert, kontrollierten Studie, um die Erkenntnisse in einer größeren Patientenpopulation zu bestätigen.

7 Literaturverzeichnis

1. Buist, A.S., et al., *International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study*. Lancet, 2007. 370(9589): p. 741-50.
2. Vogelmeier et al, *S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD)*. AWMF, 2018.
3. Gupta, D., et al., *Guidelines for diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: Joint ICS/NCCP (I) recommendations*. Lung India, 2013. 30(3): p. 228-67.
4. GOLD, *Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2023 Report)*. 2023.
5. Lundbäck, B., et al., *Not 15 but 50% of smokers develop COPD?--Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies*. Respir Med, 2003. 97(2): p. 115-22.
6. Løkke, A., et al., *Developing COPD: a 25 year follow up study of the general population*. Thorax, 2006. 61(11): p. 935-9.
7. López-Campos, J.L., W. Tan, and J.B. Soriano, *Global burden of COPD*. Respirology, 2016. 21(1): p. 14-23.
8. Devereux, G., *ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors*. BMJ, 2006. 332(7550): p. 1142-4.
9. Rosenberg, S.R., R. Kalhan, and D.M. Mannino. *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, morbidity, mortality, and risk factors*. in *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2015. Thieme Medical Publishers.
10. Bagdonas, E., et al., *Novel aspects of pathogenesis and regeneration mechanisms in COPD*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease, 2015. 10: p. 995.
11. Eisner, M.D., et al., *An official American Thoracic Society public policy statement: Novel risk factors and the global burden of chronic obstructive pulmonary disease*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 182(5): p. 693-718.
12. Postma, D.S., A. Bush, and M. van den Berge, *Risk factors and early origins of chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2015. 385(9971): p. 899-909.
13. Criner, G.J., et al., *The National Emphysema Treatment Trial (NETT): Part I: Lessons learned about emphysema*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(7): p. 763-70.
14. Barnes, P.J., *Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. Nat Rev Immunol, 2008. 8(3): p. 183-92.
15. Lapperre, T.S., et al., *Small airways dysfunction and neutrophilic inflammation in bronchial biopsies and BAL in COPD*. Chest, 2007. 131(1): p. 53-9.
16. GOLD: Global Initiative for Chronic obstructive Lung Disease, I., *Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2020 Report)*. 2020.
17. Hogg, J.C., *Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease*. Lancet, 2004. 364(9435): p. 709-21.

18. Bourdin, A., et al., *Recent advances in COPD: pathophysiology, respiratory physiology and clinical aspects, including comorbidities*. Eur Respir Rev, 2009. 18(114): p. 198-212.
19. Rahman, I., S.K. Biswas, and A. Kode, *Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases*. Eur J Pharmacol, 2006. 533(1-3): p. 222-39.
20. Willemse, B.W., et al., *Effect of 1-year smoking cessation on airway inflammation in COPD and asymptomatic smokers*. Eur Respir J, 2005. 26(5): p. 835-45.
21. Duale Reihe, *Innere Medizin*, 4. Auflage. 2018: Thieme Verlag.
22. association, A.I., *Trends in COPD (Chronic Bronchitis and Emphysema): Morbidity and Mortality*.
23. Lozano, R., et al., *Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010*. Lancet, 2012. 380(9859): p. 2095-128.
24. Ruparel, M., et al., *Prevalence, Symptom Burden and Under-Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Lung Cancer Screening Cohort*. Ann Am Thorac Soc, 2020.
25. Mathers, C.D. and D. Loncar, *Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030*. PLoS Med, 2006. 3(11): p. e442.
26. G. Gibson, R.L., Y. Sibille, B. Lundbäck et al. *European lung white book*, Website. Available from: <http://www.erswhitebook.org>.
27. Murray, C.J., et al., *The state of US health, 1990-2010: burden of diseases, injuries, and risk factors*. Jama, 2013. 310(6): p. 591-608.
28. GBD 2013 DALYs and HALE Collaborators, *Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition*. Lancet, 2015. 386(10009): p. 2145-91.
29. Weldam, S.W., et al., *Daily activities and health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: psychological determinants: a cross-sectional study*. Health and quality of life outcomes, 2013. 11(1): p. 1-8.
30. Watz, H., et al., *Decreasing cardiac chamber sizes and associated heart dysfunction in COPD: role of hyperinflation*. Chest, 2010. 138(1): p. 32-38.
31. O'Donnell, D.E. and C.M. Parker, *COPD exacerbations . 3: Pathophysiology*. Thorax, 2006. 61(4): p. 354-61.
32. Donaldson, G.C. and J.A. Wedzicha, *COPD exacerbations .1: Epidemiology*. Thorax, 2006. 61(2): p. 164-8.
33. Wedzicha, J.A. and G.C. Donaldson, *Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. Respir Care, 2003. 48(12): p. 1204-13; discussion 1213-5.
34. Orozco-Levi, M., *Structure and function of the respiratory muscles in patients with COPD: impairment or adaptation?* Eur Respir J Suppl, 2003. 46: p. 41s-51s.
35. Vogelmeier, C.F., et al., *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. 195(5): p. 557-582.
36. Rycroft, C.E., et al., *Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review*. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2012. 7: p. 457-94.
37. Neumeier, A. and R. Keith, *Clinical Guideline Highlights for the Hospitalist: The GOLD and NICE Guidelines for the Management of COPD*. J Hosp Med, 2020. 15(4): p. 240-241.

38. Caviezel, C., et al., *Emphysemchirurgie – State of the Art 2016*. Zentralblatt für Chirurgie - Zeitschrift für Allgemeine, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2016. 141(S 01): p. S26-S34.
39. Anthonisen, N.R., et al., *The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial*. Ann Intern Med, 2005. 142(4): p. 233-9.
40. Hopkinson, N.S., et al., *Chronic obstructive pulmonary disease: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance*. BMJ, 2019. 366: p. l4486.
41. MT, Newhouse, *Aerosolerzeugung und Verteilungssysteme zur pulmonalen Medikamentenapplikation: Theorie und Praxis*. Innere Medizin, 1993. 48: p. 363-368.
42. Voshaar, T., et al., *[Recommendations for the choice of inhalatory systems for drug prescription]*. Pneumologie, 2001. 55(12): p. 579-86.
43. Webb, J., J. Rees, and T. Clark, *A comparison of the effects of different methods of administration of β -2-sympathomimetics in patients with asthma*. British journal of diseases of the chest, 1982. 76: p. 351-357.
44. Al-Showair, R.A., et al., *Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help?* Respir Med, 2007. 101(11): p. 2395-401.
45. Boe, J., et al., *European Respiratory Society Guidelines on the use of nebulizers: Guidelines prepared by a European Respiratory Society Task Force on the use of nebulizers*. European Respiratory Journal, 2001. 18(1): p. 228-242.
46. Seersholm, N., et al., *Does alpha1-antitrypsin augmentation therapy slow the annual decline in FEV1 in patients with severe hereditary alpha1-antitrypsin deficiency? Wissenschaftliche Arbeitsgemeinschaft zur Therapie von Lungenerkrankungen (WATL) alpha1-AT study group*. Eur Respir J, 1997. 10(10): p. 2260-3.
47. *Survival and FEV1 decline in individuals with severe deficiency of alpha1-antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158(1): p. 49-59.
48. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), AWMF, *Nationale Versorgungsleitlinie: COPD, Teilpublikation der Langfassung - 2. Auflage, Version 1*. 2021, DOI: 10.6101/AZQ/000477
49. Vogelmeier, C., et al., *Formoterol mono- and combination therapy with tiotropium in patients with COPD: a 6-month study*. Respir Med, 2008. 102(11): p. 1511-20.
50. Combivent Study Group, *In chronic obstructive pulmonary disease, a combination of ipratropium and albuterol is more effective than either agent alone. An 85-day multicenter trial. COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group*. Chest, 1994. 105(5): p. 1411-9.
51. Rabe, K.F., et al., *Comparison of a combination of tiotropium plus formoterol to salmeterol plus fluticasone in moderate COPD*. Chest, 2008. 134(2): p. 255-262.
52. Magnussen, H., et al., *[Guidelines for long-term oxygen therapy. German Society for Pneumology and Respiratory Medicine]*. Pneumologie, 2008. 62(12): p. 748-56.
53. Albert, R.K., et al., *A Randomized Trial of Long-Term Oxygen for COPD with Moderate Desaturation*. N Engl J Med, 2016. 375(17): p. 1617-1627.

54. *Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party.* Lancet, 1981. 1(8222): p. 681-6.
55. Windisch, W., et al., *[Guidelines for Non-Invasive and Invasive Home Mechanical Ventilation for Treatment of Chronic Respiratory Failure - Update 2017]*. Pneumologie, 2017. 71(11): p. 722-795.
56. Windisch, W., et al., *[Non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. S2-Guidelines published by the German Medical Association of Pneumology and Ventilatory Support]*. Pneumologie, 2010. 64(4): p. 207-40.
57. Köhnlein, T., et al., *Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial.* Lancet Respir Med, 2014. 2(9): p. 698-705.
58. Herth, F.J.F., et al., *Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2019.* Respiration, 2019. 97(6): p. 548-557.
59. Koegelenberg, C.F., et al., *Endoscopic lung volume reduction in severe emphysema.* S Afr Med J, 2015. 105(9): p. 721-3.
60. van Geffen, W.H., et al., *Surgical and endoscopic interventions that reduce lung volume for emphysema: a systemic review and meta-analysis.* Lancet Respir Med, 2019. 7(4): p. 313-324.
61. Wang, G., et al., *The REACH study, a randomized controlled trial assessing the safety and effectiveness of the Spiration Valve System endobronchial therapy for severe emphysema: 12 month follow-up results.* 2017, Eur Respiratory Soc.
62. Criner, G.J., A. Delage, and K. Voelker, *Late Breaking Abstract-Endobronchial Valves for Severe Emphysema—12-month Results of the EMPROVE Trial.* 2018, Eur Respiratory Soc.
63. Criner, G., et al., *Endobronchial Valves for Severe Emphysema: 24-Month Results of the Emprove Trial*, in A24. EPIDEMIOLOGY, DIAGNOSIS, AND TREATMENT IN PLEURAL DISEASE AND IP. 2020, American Thoracic Society. p. A1126-A1126.
64. Gompelmann, D., et al., *Survival after endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema.* Respiration, 2019. 97(2): p. 145-152.
65. Brantigan, O.C., E. Mueller, and M.B. Kress, *A surgical approach to pulmonary emphysema.* American Review of Respiratory Disease, 1959. 80(1P2): p. 194-206.
66. Naef, A.P., *History of Emphysema Surgery.* The Annals of Thoracic Surgery, 1997. 64(5): p. 1506-1508.
67. Brantigan, O., *Surgical treatment of pulmonary emphysema.* Am Surg, 1957. 23: p. 789-804.
68. Cooper, J., et al., *Bilateral pneumectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease.* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 1995. 109(1): p. 106-119.
69. Cooper, J.D., *The history of surgical procedures for emphysema.* The Annals of thoracic surgery, 1997. 63(2): p. 312-319.
70. Dienemann, H., Detterbeck, *Chest Surgery.* Springer Surgery Atlas Series, 2015.

71. BF Meyers and GA Patterson, *Chronic obstructive pulmonary disease v 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease*. 2003.
72. Weill, D., et al., *A consensus document for the selection of lung transplant candidates: 2014--an update from the Pulmonary Transplantation Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation*. J Heart Lung Transplant, 2015. 34(1): p. 1-15.
73. Yusen, R.D., et al., *The registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: thirty-first adult lung and heart-lung transplant report--2014; focus theme: retransplantation*. J Heart Lung Transplant, 2014. 33(10): p. 1009-24.
74. van der Mark, S.C., R.A.S. Hoek, and M.E. Hellemons, *Developments in lung transplantation over the past decade*. Eur Respir Rev, 2020. 29(157).
75. WHO, *The Bangkok Charter for Health Promotion in a Globalized World*. 2005.
76. Bech, P., *Quality of life measurement in the medical setting*. 1995.
77. (WHO), W., *Gesundheit 2020 und die Bedeutung der Messung von Wohlbefinden: Faktenblatt*. 2012.
78. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL), *The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization*. Soc Sci Med, 1995. 41(10): p. 1403-9.
79. Kim, A., P. Fall, and D. Wang, *Palliative care: optimizing quality of life*. Journal of Osteopathic Medicine, 2005. 105(s5): p. 9-14.
80. Lemonnier, I., et al., *Quality of life after the initial treatments of non-small cell lung cancer: a persistent predictor for patients' survival*. Health and Quality of Life Outcomes, 2014. 12(1): p. 1-10.
81. Muldoon, M.F., et al., *What are quality of life measurements measuring?* Bmj, 1998. 316(7130): p. 542.
82. Bergner MB, B.R., Carter WB, Gilson BS, *The Sickness Impact Profile: Development and Final Revision of a Health Status Measure*. Med Care; 19: 787 ff, 1981.
83. Gill, T.M., *Quality of life assessment: values and pitfalls*. Journal of the Royal Society of Medicine, 1995. 88(12): p. 680-682.
84. Karpinski, N., *Validierung von Lebensqualitäts-Assessments bei chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankungen*. 2005.
85. Jones, P., F. Quirk, and C. Baveystock, *The St George's respiratory questionnaire*. Respiratory medicine, 1991. 85: p. 25-31.
86. Jones, P., et al., *A selfcomplete measure for chronic airflow limitation--the St George Respiratory Questionnaire*. Am Rev Respir Dis, 1992. 145: p. 1321-27.
87. Cohen, J., *Statistical power analysis*. Current directions in psychological science, 1992. 1(3): p. 98-101.
88. Hannah Rothstein, M.B., Jacob Cohen, *Statistical Power Analysis for multiple Regression/Correlation: a Computer Program*. Educational and Psychological Measurement, 1990.
89. National Emphysema Treatment Trial Research, G., et al., *Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery*. N Engl J Med, 2001. 345(15): p. 1075-83.

90. Michael, M., S. Al Agha, and M. Bernhard, *Simple and practical: Interpretation of blood gas analysis results*. Notfall+ Rettungsmedizin, 2020. 23: p. 553-556.
91. National Emphysema Treatment Trial Research Group., *A randomized trial comparing lung-volume–reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. New England Journal of Medicine, 2003. 348(21): p. 2059-2073.
92. Barr, J.T., et al., *American translation, modification, and validation of the St. George's Respiratory Questionnaire*. Clin Ther, 2000. 22(9): p. 1121-45.
93. Ferrer, M., et al., *Interpretation of quality of life scores from the St George's Respiratory Questionnaire*. Eur Respir J, 2002. 19(3): p. 405-13.
94. Criner, G.J., et al., *The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. 184(8): p. 881-93.
95. Criner, G.J. and A.L. Sternberg, *National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema*. Proc Am Thorac Soc, 2008. 5(4): p. 393-405.
96. Jones, P.W., *Interpreting thresholds for a clinically significant change in health status in asthma and COPD*. Eur Respir J, 2002. 19(3): p. 398-404.
97. Naunheim, K.S., et al., *Long-term follow-up of patients receiving lung-volume-reduction surgery versus medical therapy for severe emphysema by the National Emphysema Treatment Trial Research Group*. Ann Thorac Surg, 2006. 82(2): p. 431-43.
98. Edwards, M.A., S. Hazelrigg, and K.S. Naunheim, *The National Emphysema Treatment Trial: summary and update*. Thorac Surg Clin, 2009. 19(2): p. 169-85.
99. Sanchez, P.G., et al., *National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010. 140(3): p. 564-72.
100. Hillerdal, G., et al., *Comparison of lung volume reduction surgery and physical training on health status and physiologic outcomes: a randomized controlled clinical trial*. Chest, 2005. 128(5): p. 3489-99.
101. Kaplan, R.M., Q. Sun, and A.L. Ries, *Quality of well-being outcomes in the National Emphysema Treatment Trial*. Chest, 2015. 147(2): p. 377-387.
102. van Agteren, J.E., et al., *Lung volume reduction surgery for diffuse emphysema*. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 10: p. CD001001.
103. Lim, E., et al., *Lung Volume Reduction Surgery: Reinterpreted With Longitudinal Data Analyses Methodology*. Ann Thorac Surg, 2020. 109(5): p. 1496-1501.
104. Nishimura, K., et al., *Comparison of health-related quality of life measurements using a single value in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease*. J Asthma, 2008. 45(7): p. 615-20.
105. Seadler, B., et al., *Clinical and Quality of Life Outcomes After Lung Volume Reduction Surgery*. Ann Thorac Surg, 2019. 108(3): p. 866-872.
106. Hamacher, J., et al., *Improved quality of life after lung volume reduction surgery*. Eur Respir J, 2002. 19(1): p. 54-60.
107. Beling, J., *Improved health-related quality of life after lung volume reduction surgery and pulmonary rehabilitation*. Cardiopulm Phys Ther J, 2009. 20(3): p. 16-22.
108. Pickard, A.S., Y. Yang, and T.A. Lee, *Comparison of health-related quality of life measures in chronic obstructive pulmonary disease*. Health Qual Life Outcomes, 2011. 9: p. 26.

109. Ginsburg, M.E., et al., *The safety, efficacy, and durability of lung-volume reduction surgery: A 10-year experience*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2016. 151(3): p. 717-724 e1.
110. Horwood, C.R., et al., *Long-Term Results After Lung Volume Reduction Surgery: A Single Institution's Experience*. Ann Thorac Surg, 2019. 107(4): p. 1068-1073.
111. Washko, G.R., et al., *Physiological and computed tomographic predictors of outcome from lung volume reduction surgery*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. 181(5): p. 494-500.
112. Miller, J.D., et al., *A Randomized Clinical Trial of Lung Volume Reduction Surgery Versus Best Medical Care for Patients With Advanced Emphysema: A Two-Year Study From Canada*. The Annals of Thoracic Surgery, 2006. 81(1): p. 314-321.
113. Goldstein, R.S., et al., *Influence of lung volume reduction surgery (LVRS) on health related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease*. Thorax, 2003. 58(5): p. 405-10.
114. Naunheim, K.S., et al., *Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2006. 131(1): p. 43-53.
115. Weder, W., et al., *Lung Volume Reduction Surgery in Patients with Homogeneous Emphysema*. Thorac Surg Clin, 2021. 31(2): p. 203-209.
116. Platz, J.J. and K.S. Naunheim, *Critical Analysis of the National Emphysema Treatment Trial Results for Lung-Volume-Reduction Surgery*. Thorac Surg Clin, 2021. 31(2): p. 107-118.
117. Perikleous, P., et al., *Long-term survival and symptomatic relief in lower lobe lung volume reduction surgery*. Eur J Cardiothorac Surg, 2017. 52(5): p. 982-988.
118. Cheng, H., et al., *Prolonged operative duration is associated with complications: a systematic review and meta-analysis*. J Surg Res, 2018. 229: p. 134-144.
119. Pompili, C., et al., *Predictors of postoperative decline in quality of life after major lung resections*. Eur J Cardiothorac Surg, 2011. 39(5): p. 732-7.
120. French, D.G., et al., *Optimal management of postoperative parenchymal air leaks*. J Thorac Dis, 2018. 10(Suppl 32): p. S3789-S3798.
121. Mueller, M.R. and B.A. Marzluf, *The anticipation and management of air leaks and residual spaces post lung resection*. J Thorac Dis, 2014. 6(3): p. 271-84.
122. Ciccone, A.M., et al., *Long-term outcome of bilateral lung volume reduction in 250 consecutive patients with emphysema*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. 125(3): p. 513-25.
123. DeCamp, M.M., et al., *Patient and Surgical Factors Influencing Air Leak After Lung Volume Reduction Surgery: Lessons Learned From the National Emphysema Treatment Trial*. The Annals of Thoracic Surgery, 2006. 82(1): p. 197-207.
124. Okereke, I., et al., *Characterization and importance of air leak after lobectomy*. Ann Thorac Surg, 2005. 79(4): p. 1167-73.
125. Lacour, M., et al., *Postoperative complications and management after lung volume reduction surgery*. J Thorac Dis, 2018. 10(Suppl 23): p. S2775-S2779.
126. Fishman, A., *National Emphysema Treatment Trial Research Group. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema*. N Engl J Med, 2003. 348: p. 2059-2073.

127. Ahmad, S., et al., *National trends in lung volume reduction surgery in the United States: 2000 to 2010*. Chest, 2014. 146(6): p. e228-e229.
128. Agzarian, J., et al., *Long-term survival analysis of the Canadian Lung Volume Reduction Surgery trial*. Ann Thorac Surg, 2013. 96(4): p. 1217-1222.
129. Decker, M.R., et al., *Lung volume reduction surgery since the National Emphysema Treatment Trial: study of Society of Thoracic Surgeons Database*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014. 148(6): p. 2651-8.e1.
130. Caviezel, C., et al., *Lung volume reduction surgery beyond the NETT selection criteria*. J Thorac Dis, 2018. 10(Suppl 23): p. S2748-s2753.
131. Caviezel, C., et al., *Lung volume reduction surgery in selected patients with emphysema and pulmonary hypertension*. Eur J Cardiothorac Surg, 2018. 54(3): p. 565-571.
132. Kaplan, R.M., et al., *Long-term follow-up of high-risk patients in the National Emphysema Treatment Trial*. Ann Thorac Surg, 2014. 98(5): p. 1782-9.

8 Thesen

Hauptthesen:

„Eine chirurgische Lungenvolumenreduktion (LVRS) führt postoperativ längerfristig zu einer gesteigerten gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Lungenemphysem.“

„Eine LVRS reduziert signifikant die psychosoziale und physische Belastung durch die Atembeschwerden.“

„Eine LVRS führt zu einer signifikanten Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit und der Aktivität.“

„Eine LVRS führt postoperativ zu einer signifikanten Reduktion der krankheitsspezifischen Symptomatik, insbesondere der Dyspnoe.“

Nebenthesen:

„Klinische Variablen, wie beispielsweise das Alter, das Geschlecht und die Krankheitsschwere, haben einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualitätsänderung durch eine LVRS.“

„Der Effekt der LVRS auf die Lebensqualität wird durch präoperative lungenfunktionelle Parameter beeinflusst. Es wird davon ausgegangen, dass eine hohe FEV₁ sowie ein hoher Tiffeneau-Index die Lebensqualität positiv beeinflussen und eine Hyperinflation im Sinne eines hohen Residualvolumens die Lebensqualität negativ beeinflusst.“

„Der Effekt der LVRS auf die Lebensqualität wird durch Blutgasparameter moduliert. Es wird angenommen, dass sich eine hohe Oxygenierung und das Fehlen einer Hyperkapnie positiv auf die Lebensqualität auswirken.“

„Patienten mit einem oberlappenbetonten, heterogenen Emphysem profitieren hinsichtlich der Lebensqualitätsänderung stärker von einer LVRS als Patienten mit einem homogenen Emphysem oder einer Lokalisation im Unter- oder Mittellappen.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe ($FEV_1 \leq 20\%$ + $D_{LCO} \leq 20\%$ oder homogenes Emphysem) profitieren signifikant weniger als Patienten der Non-High-Risk-Gruppe.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe profitieren hinsichtlich einer Lebensqualitätszunahme signifikant von einer LVRS.“

„Patienten der High-Risk-Gruppe weisen eine signifikant höhere Komplikations- und Mortalitätsrate auf.“

„Präoperative Patientencharakteristika und lungenfunktionelle Parameter beeinflussen die perioperative Morbidität und Mortalität.“

„Eine LVRS führt zu einer Verbesserung der Lungenfunktion und des Gasaustausches.“

9 Anhang

ST. GEORGE'S RESPIRATORY QUESTIONNAIRE GERMAN

"ST GEORGE'S HOSPITAL" FRAGEBOGEN ZU ATEMWEGSBESCHWERDEN (SGRQ)

Mit diesem Fragebogen möchten wir mehr darüber erfahren, welche Beschwerden Ihnen Ihre Atmung bereitet und wie diese sich auf Ihr Leben auswirken. Wir möchten dadurch herausfinden, was Ihnen an Ihrer Erkrankung aus Ihrer Sicht die meisten Probleme bereitet, und nicht, was die Ärzte und das Pflegepersonal dazu meinen.

*Lesen Sie bitte die Anleitung sorgfältig durch und fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen.
Denken Sie nicht zu lange über Ihre Antworten nach.*

Bevor Sie den restlichen Fragebogen ausfüllen:

*Bitte kreuzen Sie die Beschreibung an, die nach
Ihrer Beurteilung Ihrem jetzigen Gesundheitszustand
entspricht:*

Sehr gut	Gut	Einiger- maßen	Schlecht	Sehr schlecht
☐	☐	☐	☐	☐

Copyright reserved
P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine,
St. George's, University of London,
Jenner Wing,
Cranmer Terrace,
London SW17 0RE, UK.

Tel. +44 (0) 20 8725 5371
Fax +44 (0) 20 8725 5955

Germany/ German version_3month_20.03.2015 1

f:\institut\cultadap\project\gsk1881\question\final versions\sgrqgerq.doc 14/03/03

Fortsetzung...

"St George's Hospital" Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden TEIL 1

Diese Fragen beziehen sich auf die Häufigkeit Ihrer Atembeschwerden in den vergangenen 3 Monaten.

Bitte kreuzen Sie für jede Frage 1 Kästchen an.

	an den meisten Tagen der Woche	an mehreren Tagen der Woche	an ein paar Tagen im Monat	nur bei Infektionen der Atemwege	gar nicht
1. In den letzten 3 Monaten habe ich gehustet:	☐	☐	☐	☐	☐
2. In den letzten 3 Monaten habe ich Schleim (Auswurf) ausgehustet:	☐	☐	☐	☐	☐
3. In den letzten 3 Monaten war ich kurzatmig:	☐	☐	☐	☐	☐
4. In den letzten 3 Monaten litt ich unter starkem Keuchen oder Pfeifen beim Atemholen (Atemgeräusch):	☐	☐	☐	☐	☐
5. Wie oft hatten Sie in den letzten 3 Monaten schwere oder sehr unangenehme Atembeschwerden?					
	Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:				
	mehr als 3mal ☐				
	3mal ☐				
	2mal ☐				
	Einmal ☐				
	überhaupt nicht ☐				
6. Wie lange dauerten diese schweren Atembeschwerden im schlimmsten Fall? (Wenn Sie keine schweren oder sehr unangenehmen Atembeschwerden hatten, gehen Sie bitte weiter zu Frage 7).					
	Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:				
	1 Woche oder länger ☐				
	3 Tage oder länger ☐				
	1 oder 2 Tage ☐				
	weniger als 1 Tag ☐				
7. Wie viele gute Tage (d.h. Tage mit wenig Atembeschwerden) hatten Sie in einer durchschnittlichen Woche in den letzten 3 Monaten?					
	Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:				
	kein Tag war gut ☐				
	1 oder 2 gute Tage ☐				
	3 oder 4 gute Tage ☐				
	fast jeder Tag war gut ☐				
	jeder Tag war gut ☐				
8. Wenn Sie pfeifend atmen oder keuchen, ist es morgens, nach dem Aufstehen schlimmer?					
	Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:				
	Nein ☐				
	Ja ☐				

"St George's Hospital" Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden TEIL 2

Abschnitt 1

Wie würden Sie Ihre Atembeschwerden beschreiben?

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

- Das wichtigste Problem, das ich habe ☐
- Bereitet mir ziemlich viele Probleme ☐
- Bereitet mir ein paar Probleme ☐
- Bereitet mir keine Probleme ☐

Wenn Sie berufstätig sind oder waren:

Bitte kreuzen Sie ein Kästchen an:

- Ich habe wegen meiner Atembeschwerden ganz aufgehört zu arbeiten ☐
- Meine Atembeschwerden beeinträchtigen mich bei der Arbeit oder haben mich veranlasst, meinen Beruf/meine Stelle zu wechseln ☐
- Meine Atembeschwerden wirken sich nicht auf meine Arbeit aus ☐

Abschnitt 2

Diese Fragen beziehen sich darauf, bei welchen Tätigkeiten Sie derzeit für gewöhnlich in Atemnot geraten.

Bitte kreuzen Sie jeweils **die Antwort** an, die **zur Zeit** auf Sie zutrifft:

- | | Ja | Nein |
|------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| Still sitzen oder ruhig liegen | ☐ | ☐ |
| Sich waschen oder anziehen | ☐ | ☐ |
| Im Haus herumgehen | ☐ | ☐ |
| Draußen auf ebenen Wegen gehen | ☐ | ☐ |
| Ein Stockwerk hoch Treppen steigen | ☐ | ☐ |
| Bergauf gehen | ☐ | ☐ |
| Sport treiben | ☐ | ☐ |

"St George's Hospital" Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden TEIL 2

Abschnitt 3

Nun folgen weitere Fragen zu Ihrem derzeitigen Husten und Ihrer derzeitigen Kurzatmigkeit.

Bitte kreuzen Sie jeweils **die Antwort**
an, die **zur Zeit** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Mein Husten tut weh	☐	☐
Mein Husten macht mich müde	☐	☐
Ich gerate außer Atem, wenn ich rede	☐	☐
Ich gerate außer Atem, wenn ich mich bücke	☐	☐
Mein Husten oder meine Atembeschwerden stören meinen Schlaf	☐	☐
Ich bin schnell erschöpft	☐	☐

Abschnitt 4

Bei diesen Fragen geht es um weitere Auswirkungen, die Ihre Atembeschwerden derzeit möglicherweise auf Sie haben.

Bitte kreuzen Sie jeweils **die Antwort** an, die **zur Zeit** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Mein Husten oder meine Atembeschwerden sind mir in der Öffentlichkeit peinlich	☐	☐
Meine Atembeschwerden sind lästig für meine Familie, meine Freunde oder Nachbarn	☐	☐
Wenn ich keine Luft kriege, bekomme ich Angst oder gerate in Panik	☐	☐
Ich habe das Gefühl, meine Atembeschwerden nicht im Griff zu haben	☐	☐
Ich rechne nicht damit, dass meine Atembeschwerden sich noch bessern	☐	☐
Durch meine Atembeschwerden bin ich gebrechlich oder zu einem/einer Behinderten geworden	☐	☐
Es ist für mich riskant, mich sportlich zu betätigen	☐	☐
Alles erscheint mir zu mühsam	☐	☐

Abschnitt 5

Diese Fragen betreffen Ihre Medikamente. Wenn Sie keine Medikamente nehmen, gehen Sie bitte gleich zu Abschnitt 6 weiter.

Bitte kreuzen Sie jeweils **die Antwort** an, die **zur Zeit** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Meine Medikamente helfen mir nicht sehr	☐	☐
Es ist mir peinlich, meine Medikamente in der Öffentlichkeit zu benutzen	☐	☐
Meine Medikamente verursachen mir unangenehme Nebenwirkungen	☐	☐
Meine Medikamente beeinträchtigen mein Leben erheblich	☐	☐

"St George's Hospital" Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden TEIL 2

Abschnitt 6

Bei diesen Fragen geht es darum, wie sich Ihre Atembeschwerden möglicherweise auf Ihre Aktivitäten auswirken.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage **die Antwort** an, die **wegen Ihrer Atembeschwerden** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Ich brauche lange, um mich zu waschen oder anzuziehen	☐	☐
Ich kann kein Bad bzw. keine Dusche nehmen, oder ich brauche lange dazu	☐	☐
Ich gehe langsamer als andere, oder ich halte an, um mich auszuruhen	☐	☐
Aufgaben wie Hausarbeit dauern sehr lange, oder ich muss mich zwischendurch ausruhen	☐	☐
Wenn ich ein Stockwerk hoch Treppen steige, muss ich langsam gehen oder zwischendurch anhalten	☐	☐
Wenn ich mich beeile oder schnell gehe, muss ich danach anhalten oder langsamer gehen	☐	☐
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, bergauf zu gehen, etwas die Treppen hochzutragen, leichte Gartenarbeit zu verrichten wie Unkraut jäten, zu tanzen, Bowling zu spielen oder zu wandern	☐	☐
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, schwere Lasten zu tragen, den Garten umzugraben oder Schnee zu schippen, zu joggen oder schnell zu gehen (8 km/Stunde), Tennis zu spielen oder zu schwimmen	☐	☐
Wegen meiner Atembeschwerden fällt es mir schwer, sehr schwere körperliche Arbeit zu verrichten, zu laufen, Rad zu fahren, schnell zu schwimmen oder anstrengenden Sport zu treiben	☐	☐

Abschnitt 7

Wir wüssten gerne, wie Ihre Atembeschwerden normalerweise Ihr tägliches Leben beeinflussen.

Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage **die Antwort** an, die **wegen Ihrer Atembeschwerden** auf Sie zutrifft:

	Stimmt	Stimmt nicht
Ich kann keinen Sport treiben	☐	☐
Ich kann nicht ausgehen, um mich zu vergnügen oder zu erholen	☐	☐
Ich kann das Haus nicht verlassen, um einkaufen zu gehen	☐	☐
Ich kann keine Hausarbeit verrichten	☐	☐
Ich kann mich nicht weit von meinem Bett oder meinem Stuhl entfernen	☐	☐

"St George's Hospital" Fragebogen zu Atemwegsbeschwerden

Es folgt eine Liste von weiteren Tätigkeiten, die Sie wegen Ihrer Atembeschwerden möglicherweise nicht ausüben können. (Sie brauchen diese nicht anzukreuzen. Die Liste soll Ihnen nur helfen, sich daran zu erinnern, wie Ihre Kurzatmigkeit Sie möglicherweise einschränkt):

Spazieren gehen oder den Hund spazieren führen
Etwas im Haus oder im Garten erledigen
Geschlechtsverkehr
In die Kirche oder in ein Lokal gehen oder an einen Ort, an dem Unterhaltung geboten wird
Bei schlechtem Wetter nach draußen gehen oder verrauchte Räume betreten
Familie oder Freunde besuchen oder mit Kindern spielen

Bitte notieren Sie, welche anderen wichtigen Tätigkeiten Sie möglicherweise wegen Ihrer Atembeschwerden nicht mehr ausüben können:

.....
.....
.....
.....

Wir möchten Sie nun bitten, die Feststellung (nur eine) anzukreuzen, die am besten beschreibt, wie sich Ihre Atembeschwerden auf Sie auswirken:

- Sie hindern mich überhaupt nicht daran, das zu tun, was ich gerne tun möchte ☐
- Sie hindern mich an ein oder zwei Dingen, die ich gerne tun möchte ☐
- Sie hindern mich an den meisten Dingen, die ich gerne tun möchte ☐
- Sie hindern mich an allem, was ich gerne tun möchte ☐

Vielen Dank für das Ausfüllen dieses Fragebogens. Bitte sehen Sie zum Schluss noch einmal nach, ob Sie auch alle Fragen beantwortet haben.

1 June 2020

Cranmer Terrace
London SW17 0RE
Switchboard
+ 44 (0)20 8672 9944
www.sgul.ac.uk

To Whom It May Concern:

This is to confirm that St George's, University of London (St George's Hospital Medical School) has given permission for Philine Dusch, University of Rostock, Germany to use the St George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) in a research study to measure the quality of life of patients with emphysema who underwent lung volume reduction surgery.



Professor Paul Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine

P.W. Jones, PhD FRCP
Professor of Respiratory Medicine
Tel. ++44 (0)20 8725 5371

Fax. ++44 (0)20 8725 5955

email pjones@sgul.ac.uk

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Clemens Schafmayer für die Bereitstellung des Promotionsthemas.

Weiterhin möchte ich Frau Dr. med. Nicole Wedermann für die fortwährende Betreuung, Unterstützung sowie für Korrekturen und Anregungen für diese Arbeit bedanken. Ich schätze mich sehr glücklich, eine solch freundschaftliche und zuverlässige Betreuung erfahren zu haben.

Herrn Dr. med. Rolf Dahmen sowie Herrn Dr. med. Sven Förster der Allgemein-, Viszeral-, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der UMR danke ich ebenfalls für die Korrektur dieser Arbeit und hilfreiche Anmerkungen.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Dipl.-Demogr. Matthias Leuchter für die Unterstützung bei der Auswertung der Daten sowie der Klärung meiner Fragen bezüglich statistischer Anliegen bedanken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, für die vielen aufmunternden und motivierenden Worte und Gesten, sowie für wertvolle Anregungen, das Korrekturlesen sowie die Geduld mit mir während der Anfertigung meiner Doktorarbeit.

11 Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Philine Melina Dusch, geboren am 18.11.1996 in Hamburg, die hier vorliegende Dissertation selbstständig und ohne Verwendung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel, verfasst zu haben. Die aus anderen Quellen übernommenen Gedanken und Informationen sind als solche kenntlich gemacht. Die hier vorliegende Dissertation wurde in dieser Form noch keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Hamburg, den 16.12.2024

Ort, Datum

Unterschrift P. M. Dusch

12 Lebenslauf

Zum Datenschutz wurde der Lebenslauf in der Online-Version der Dissertation entfernt.