

Amfizem tedavisinde endoskopik akciğer hacim küçültme işleminin rolü

The role of endoscopic lung volume reduction in the treatment of emphysema

Korkut Bostancı,¹ Ralf Eberhardt², Felix J. F. Herth²

¹Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul;

²Heidelberg Üniversitesi Thoraxklinik Göğüs Hastalıkları ve Yoğun Bakım Bölümü, Heidelberg, Almanya

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, kronik hava yolu obstrüksiyonu ve hiperinflasyon ile karakterize bir grup akciğer hastalığıdır. Farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavi algoritmaları sunan kanıta dayalı tedavi yaklaşımı incelemeleri yayımlanmıştır. Son birkaç on yılda, özellikle amfizemli hastalar için olmak üzere, farmakolojik olmayan ek tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Üç farklı endoskopik hacim küçültme yöntemi umut vaat etmiştir ve heterojen amfizemli hastalar üzerinde yürütülen ileri faz klinik çalışmalara ulaşılmıştır. Bu üç yöntem, geri çevrilebilir hava yolu bloke etme tekniklerini, hava yolunu bloke etmeyen geri çevrilebilir teknikleri ve hava yolunu bloke etmeyen geri çevrilemeyen teknikleri içermektedir. Homojen hastalık için hava yolu bypass yolları oluşturulması araştırılmaktadır. Bu makale teknikler ve mevcut veriler konusunda bir genel bakış sağlamak amacıyla hazırlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Endoskopik akciğer hacim küçültme; zorlu ekspiratuvar hacim; akciğer hastalıkları/obstrüktif/terapi.

Amfizem uzun süre solunan zararlı gaz ve partiküllere karşı anormal enflamatuvar yanıt ile ortaya çıkan ilerleyici bir akciğer hastalığıdır. Bir grup hastada genetik, mesleki ve çevresel faktörlerin etkili olduğu gösterilmişse de olguların %90'ından fazlasında primer sorumlu sigaradır.^[1] Tüm yasaklamalara ve sigara bırakma programlarına rağmen sigaraya bağlı hastalıklar halen tüm dünyada yaygın iş gücü kaybı ve ölüm nedeni olmaktadır. Uzun süredir sigara içenlerin ve sigaraya yeni başlayanların sayıları göz önüne alındığında, amfizemin daha uzun yıllar boyunca önde gelen morbidite ve mortalite nedeni olacağı açıktır.^[2]

Astım ve kronik bronşit primer olarak hava yollarını etkiler iken, tüm kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) içinde amfizem, alveoler dokunun geri çev-

Chronic obstructive pulmonary disease is a group of lung diseases characterized by chronic airflow obstruction and hyperinflation. Evidence-based reviews of management approaches, providing stepped-care algorithms for pharmacological and non-pharmacological therapy have been published. In the last decades, many studies were conducted in order to design additional non-pharmacologic approaches, especially for patients with emphysema. Clinical studies performed with three different endoscopic lung volume reduction techniques have shown promising data and reached later stage clinical trials in patients with heterogeneous emphysematous diseases. These three techniques include reversible airway blocking techniques, reversible non-blocking techniques and irreversible non-blocking techniques. For homogeneous disease the formation of airway bypass tracts is being investigated. The aim of this article is to give an overview of the techniques and the available data.

Key words: Endoscopic lung volume reduction; forced expiratory volume; lung diseases/obstructive/therapy.

rilemeyen harabiyetiyle seyretmesi bakımından farklı özellikler gösterir. Amfizemde kronik enflamasyonun neden olduğu doku hasarı elastik geri toplanma gücünün (elastic recoil) azalmasına, progresif hiperinflasyona ve küçük hava yollarının erken kapanmasına bağlı olarak hava hapsine yol açar. Sonuçta akciğer rijit göğüs kafesi içerisinde daha fazla esneyemeyecek ve fonksiyon göremeyecek hale gelir. Derin nefes almak zorlaştığından egzersiz kapasitesi azalır. Solunum işi artar, solunum kasları aşırı çalışarak yorulur. Kronik nefes darlığına ve egzersiz kapasitesindeki azalmaya bağlı olarak hastaların yaşam kalitesi bozulur. Amfizemdeki asıl patoloji, elastik dokunun harabiyetine bağlı hiperinflasyon olduğundan, bronkodilatör ve antiinflamatuvar ajanları içeren konvansiyonel medikal tedavi yöntemlerinin etkinliği sınırlıdır.^[1,3]

Geliş tarihi: 20 Temmuz 2010 *Kabul tarihi:* 16 Eylül 2010

Yazışma adresi: Dr. Korkut Bostancı, Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı, 34899 Pendik, İstanbul.
Tel: 0216 - 625 46 64 e-posta: kbostanci@marmara.edu.tr

İleri düzeyde amfizemi olan hastalarda, hacim küçültücü cerrahi ve akciğer transplantasyonu, cerrahi tedavi seçenekleri olarak uygulanmaktadır. Hacim küçültücü cerrahide, akciğerlerin alveol hasarına uğramış alanları rezeke edilerek, solunum kapasitesinin artırılması ve akciğerdeki hiperinflasyonun azaltılması amaçlanır. Hacim küçültücü cerrahi, gerek medyan sternotomi ile gerekse daha az invazif yöntem olan video yardımcı torakoskopiyle uygulandığında, çoğunlukla birçok eşlik eden hastalığı olan ve solunum rezervi kısıtlı yaşlı hasta grubu için majör bir cerrahi işlemdir. Hacim küçültücü cerrahinin, seçilmiş hasta grubunda harap olmuş dokuların rezeksiyonu yoluyla amfizemdeki asıl sorun olan hiperinflasyona doğrudan çözüm getirdiği için, yararlı olduğu ispatlanmıştır.^[4-6] Hacim küçültücü tedavi, göğüs kafesi ile akciğer arasındaki ilişkiyi düzelterek hava hapsini azaltır, elastik geri toplanma gücünü düzenler, ekspiratuvar hava akımını artırır, göğüs kafesinin ve diyaframın daha etkin çalışmasını sağlar. Klinik olarak bu durum dispne azalma, egzersiz kapasitesinde artma ve sonuç olarak yaşam kalitesinde düzelme ile kendini gösterir. Cerrahi hacim küçültücü tedavinin yararları tekmerkezli çalışmalarda ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'ndeki 17 merkezin 1218 hastayı içeren randomize, kontrollü, çokmerkezli klinik çalışması olan ulusal amfizem tedavi çalışması (National emphysema treatment trial-NETT) ile de gösterilmiştir.^[7]

NETT çalışmasında, hacim küçültücü cerrahi uygulanmak üzere randomize edilmiş hastalarda akciğer fonksiyonlarında, egzersiz kapasitesinde ve yaşam kalitesinde belirgin düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Ancak bu çalışmada hacim küçültücü cerrahide ciddi kardiyopulmoner komplikasyonların görülme riskinin yüksek olduğu ve ileri düzeyde amfizemi olan tüm hastaların bu tedaviden yarar görmeyebileceği de bildirilmiştir.^[8,9] Hacim küçültücü cerrahi grubundaki hastaların %59'unda ameliyat sonrası 30 günlük dönemde ciddi kardiyak ve respiratuvar komplikasyonlar gelişmiştir. Dahası, ileri düzeyde amfizemi olan bir grup hastanın semptomlarında ameliyat sonrası dönemde belirgin artış gözlenmiştir. Zorlu ekspiratuvar hacim (Forced expiratory volume; FEV₁) düzeyi beklenenin %20'sinin altında olup homojen amfizemi veya difüzyon kapasitesi beklenenin %20'sinin altında olan hastalarda hacim küçültücü cerrahi sonrası 90 günlük mortalite oranlarında anlamlı düzeyde artış görülmüştür.^[10] Yapılan post hoc analiz, amfizemi üst lob dışı dokuları tutan ve egzersiz kapasitesi fazla olan hastalarda hacim küçültücü cerrahi sonrası mortalite oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir.

Hacim küçültücü cerrahi riskli bir işlemdir. Ameliyat sonrası üç aylık mortalite oranı %5-10 düzeyindedir ve cerrahi komplikasyon oranı %60'a yakındır. Hastanede

yatış süresi ABD'de ortalama 10 gün (dağılım 8-14), Kanada'da 22 gün (dağılım 4-161) ve Avrupa'da 14.5 gündür (dağılım 9-35).^[11,12]

Bu nedenlere bağlı olarak, potansiyel yararlarına rağmen, yapılan yıllık hacim küçültücü ameliyat sayısı ABD'de 300'ün altındadır ve Avrupa'da da sayı oldukça düşüktür.^[13]

Akciğer transplantasyonu ileri düzeyde amfizemi olan hastalarda pulmoner fonksiyonları düzeltir, fonksiyonel kapasiteyi artırır ve yaşam kalitesini yükseltir, ancak donör organ sıkıntısı nedeniyle tüm dünyada yılda ancak 2000 kadar hastaya akciğer transplantasyonu uygulanabilmektedir. Akciğer transplantasyonu uygulanan hastaların yaklaşık %37'sinde endikasyon KOAH'dir.^[14] İleri düzeydeki KOAH hastalarında tek akciğer transplantasyonu daha sık uygulanmakla beraber iki taraflı akciğer transplantasyonu uygulanan hastaların sayısı gün geçtikçe artmaktadır.^[15] Öte yandan akciğer transplantasyonunun, amfizemin neden olduğu genel mortaliteyi azaltma yönünde, belirgin bir etkisi gösterilememiştir. Kronik rejeksiyon, akciğer transplantasyonu uygulanan hastalar için halen temel bir sorundur ve beş yıllık mortalitesi %50 düzeyindedir.^[14]

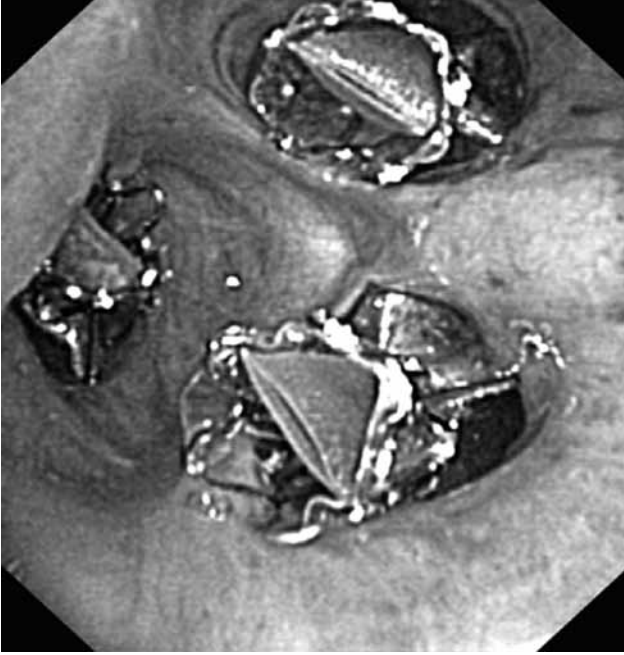
Tüm bu gerekçelerle, torakotomi yapmaksızın akciğer hacmini küçültecek minimal invazif yöntemler gündeme gelmiştir. Cerrahi morbidite yükü olmaksızın hacim küçültücü cerrahinin yerini tutabilecek çeşitli endoskopik hacim küçültme sistemleri geliştirilmektedir.^[16-19]

Amfizem alt gruplarının bilgisayarlı tomografi (BT) bulgularına göre klinik uygulamada farklı yöntemler tercih edilmektedir. Heterojen hastalık için geri çevrilebilir hava yolu bloke etme teknikleri ile geri çevrilebilir veya çevrilemez olan ve hava yolunu bloke etmeyen teknikler arasında tercih yapmak gerekir. Bilgisayarlı tomografide homojen amfizematöz değişiklikleri olan hastalarda ise segmental bronşlar ve amfizemli akciğer parenkimi arasında sağlanan ekstraanatomik köprülemeler ile ekspiratuvar hava akımı artırılmaya çalışılır.^[17,20]

GERİ ÇEVİRİLEBİLİR HAVA YOLU BLOKE ETME TEKNİKLERİ

Zephyr® valf

Bugüne kadar literatürde yayımlanmış olan en yüz güldürücü sonuçlar Zephyr® (Pulmonx, Inc., Palo Alto, Calif., ABD) endobronşiyal valfi ile elde edilmiştir. Bu aygıt, ortasında tek yönlü çalışan bir valfi olan, silikon kaplı küçük bir nitinol stenttir. Valf blokladığı segmente hava girişini engellerken ekspirasyonda segmentten hava ve sekresyon çıkışına izin verir (Şekil 1). Böylece izole edilen amfizematöz segmentin atelektaziye uğramasına ve dolayısıyla da



Şekil 1. Segment bronşlarına yerleştirilmiş üç adet Zephyr valfin bronkoskopik görüntüsü.

akciğer hacminde azalmaya yol açar.^[21] Valf, fleksibl bronkoskopun çalışma kanalı içinden ilgili segmentin bronşuna yerleştirilir. Ekspiratuvar akıma daha önce geliştirilen modellerden çok daha az direnç göstererek iş görür. Endobronşiyal valf yerleştirilmesi ile hacim küçültme konusundaki ilk pilot çalışmayı Toma ve ark.^[22] yayımlamıştır. Tek taraflı hacim küçültme uygulanan bu çalışmada, ortanca FEV₁ oranı 0.79 litre (beklenenin %24'ü) olan sekiz hastaya ortalama 3.1 valf yerleştirilmiş, dört hafta sonra FEV₁ oranı %34'e, karbonmonoksit difüzyon kapasitesi (carbon monoxide diffusing capacity; DLCO) ortalama %29'a yükselmiştir. Hastaların %50'sinde üst lob kollabe olmuş ve akciğer fonksiyonlarındaki en belirgin düzelleme bu hastalarda gözlenmiştir. İki hastada aynı tarafta olan pnömotoraks gelişmiş, üç hastanın semptomlarında ise artış olmuştur. Bu çalışmadan sonra aynı valf ile endoskopik hacim küçültme olgularını içeren üç çalışma daha yayımlanmıştır.^[23-25] Daha sonra o güne kadar valf yerleştirilen 98 olgunun tümünü içeren bir derleme hazırlanmıştır.^[26] Doksan günlük izlem sonrasında; rezidüel volüm (RV)'ün %4.9 oranında azaldığı, FEV₁'in %11 oranında arttığı, zorlu vital kapasitenin (FVC) %9 oranında arttığı, altı dakika yürüme testinde yürünen mesafenin %23 oranında uzadığı görülmüştür. Çalışmanın sonunda işlemin tek taraflı yapıldığı olgularda, segment veya segmentler yerine tek bir lobun bütün olarak bloke edildiği olgularda, FEV₁'in beklenenin %30'undan az olduğu veya RV'nin beklenenin %225'inden fazla olduğu olgularda daha iyi sonuçlar elde edildiği değerlendirilmiştir.

Valfler ile endoskopik hacim küçültmenin güvenilirliğini ve etkinliğini göstermek ve hacim küçültücü cerrahi ile karşılaştırmak üzere, akciğer fonksiyonlarını düzeltmek ve egzersiz toleransını artırmak amacı ile ileri düzeyde amfizemli hastalara endobronşiyal valflerle tek taraflı tedavinin uygulandığı çok merkezli randomize ileriye dönük bir çalışma yapılmıştır.^[27] Amfizem tedavisinde endobronşiyal valf çalışması (Endobronchial valve for emphysema paliation trial-VENT) adıyla anılan bu çalışmada; heterojen amfizemde pulmoner rehabilitasyon da dahil olmak üzere medikal tedavi seçenekleri ile Zephyr endobronşiyal valfleriyle uygulanan tedavinin güvenilirliği ve etkinliği karşılaştırılmıştır. Yüksek çözünürlüklü BT kesitleri ile hastalığın ciddiyeti araştırılmış, akciğerlerdeki dağılımı ve interlobar fisürlerin bütünlüğü değerlendirilmiştir. Etkinlik değerlendirmesindeki primer sonlanım noktaları, tedavinin başlangıcı ile altı ay sonra ölçülen FEV₁ ve altı dakika yürüme mesafesinde meydana gelen değişim yüzdeleri olarak belirlenmiştir. Çalışmaya 321 hasta alınmış, 220'si endobronşiyal valf grubuna randomize edilmiş, 101'i ise kontrol grubuna dahil edilmiştir. Çalışma sonunda gruplar arasında endobronşiyal valf grubu lehine FEV₁ için %6.8 (p=0.002) ortalama fark ve altı dakika yürüme testi için %5.8 (p=0.019) ortanca fark hesaplanmıştır. Yüksek heterojenite gösteren alt gruptaki olgularda endobronşiyal hacim küçültme lehine FEV₁'de %12.3 (dağılım 6.6-18.1) ve altı dakika yürüme testinde %13.2 (dağılım 4.2-22.2) artış tespit edilmiştir (her ikisi için de p<0.001). Dört sekonder sonlanım noktasında [Saint George Solunum Anketi skoru-SGRQ, modifiye Tıbbi Araştırma Konseyi (modified Medical Research Council) dispne skoru-mMRC, günlük oksijen tüketimi ve maksimum bisiklet iş yükü] ve ayrıca BODE indeksinde (body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, exercise capacity-BODE) endobronşiyal hacim küçültme ile düzelleme tespit edilmiştir. Yüksek heterojenite gösteren alt gruptaki olgulardan %40'ında BODE indeksinde 1 puanlık bir artış saptanırken bu artış kontrol grubundaki olguların ancak %18.6'sında görülmüştür (olasılık oranı 2.9; p=0.002). On ikinci aydaki ciddi komplikasyon (ölüm, ampiyem, masif hemoptizi, pnömoni, uzamış hava kaçağı veya solunum yetersizliği) kompozit skoru kontrol grubunda %4.6 iken endobronşiyal hacim küçültme uygulanan grupta %10.3 olarak hesaplanmıştır (p=0.17).

Hacim küçültücü cerrahiye benzer şekilde solunum fonksiyonlarındaki düzelleme ve elde edilen klinik yarar, en fazla, akciğerde heterojen tutulum olduğunda elde edilmiştir. Bu durum, ileri derecede amfizemli ve hasarlı akciğer parenkim miktarındaki azalmaya, daha az amfizemli ve canlı akciğer parenkiminin ekspansiyonuyla solunum mekaniğindeki azımsanmayacak düzelmeye bağlanmaktadır. Hedeflenen lob ve komşu

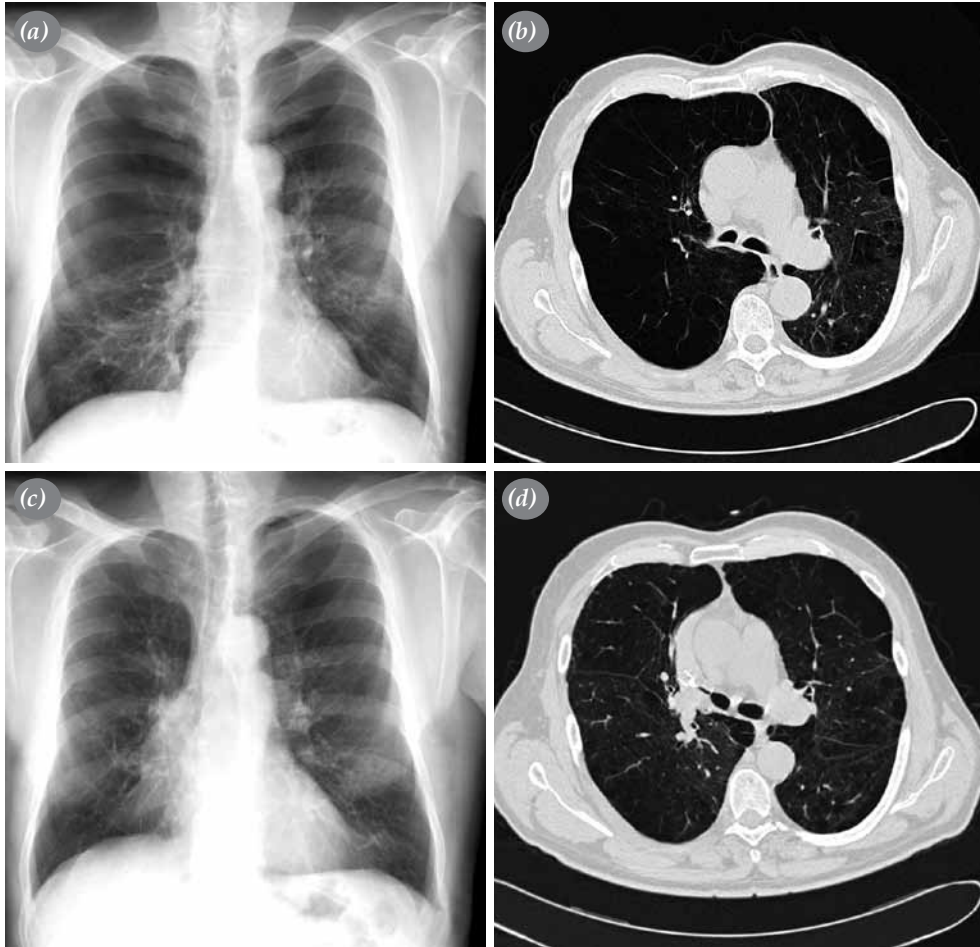
lob arasında kantitatif amfizem yönünden heterojenitenin yüksek ($\geq\%15$) olarak hesaplandığı olgularda endobronşiyal hacim küçültme sonrası hem FEV1'de hem de altı dakika yürüme testinde elde edilen düzelme heterojenitenin düşük olduğu olgulardan çok daha fazladır. Yüksek heterojenite gösteren alt grupta klinik olarak anlamlı düzelme görülen olguların sayısının çok daha fazla olması hasta seçiminde ve lobar hacim küçültme girişimlerine yanıtın değerlendirilmesinde kantitatif yüksek çözünürlüklü BT'nin etkili bir araç olduğu tezini destekler (Şekil 2).^[17]

Bilgisayarlı tomografide interlobar fissürün bütünlüğünün tedaviye yanıtın bağımsız bir göstergesi olduğu belirlenmiştir. Rezeke edilmiş insan akciğerleri üzerinde yapılan çalışmalarda interlobar fissür devamlılığı değerlendirildiğinde; oblik fissürlerin %21-30'unda, sağ horizontal fissürün ise neredeyse %90'ında majör defektler saptanmıştır.^[28-29] Her iki lob arasında inkomplet fissürler üzerinden kollateral kanallar aracılığıyla hava geçişi potansiyel olarak mümkündür ancak normal

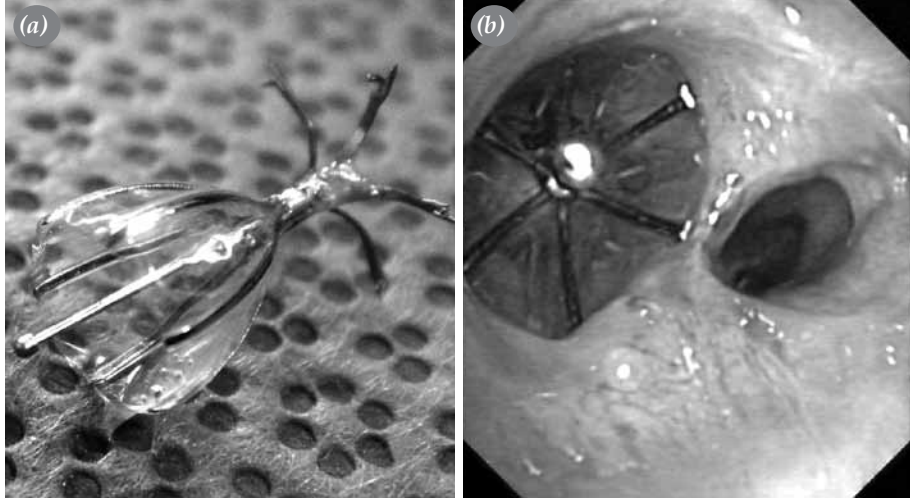
akciğer dokusunda bu kanallardaki direnç hava yolu direncinden yüksek olduğundan kayda değer geçiş olmaz. Amfizemli hastalarda ise bu kollateral kanallardaki direnç, hava yolu direncinin altındadır ve loblar arasında hava geçişi artmıştır.^[30-41] Loblar arasındaki bu düşük dirençli kollateral kanalların, hava yolu bloke edilen lobun hacmindeki küçülmeyi olumsuz yönde etkileyeceği öngörülerek fissür bütünlüğü de VENT çalışmasına parametre olarak dahil edilmiştir.^[33-35] Sonuçta lobar hacim değişikliği ile fissür bütünlüğü arasındaki belirlenen ilişki bu öngörünün doğru olduğunu göstermiştir. Hasta seçiminde ilgili fissürün tam olup olmadığına dikkat ederek kollateral hava akımının endobronşiyal hacim küçültmenin klinik yanıtını etkilemesinin önüne geçilebilir.^[17]

Spiration valf

Bu küçük aygıt da amfizematöz akciğerlerin hedeflenen segmentlerine hava akışını engellemek üzere tasarlanmış intrabronşiyal bir implanttır (Spiration, Inc., Redmond, Wash. ABD) (Şekil 3). Altı nitinol destek



Şekil 2. Elli altı yaşında erkek hasta. (a-d) Sağ üst loba Zephyr valf ile uygulanan endoskopik hacim küçültme öncesi ve işlemden dört hafta sonraki akciğer grafi ve yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

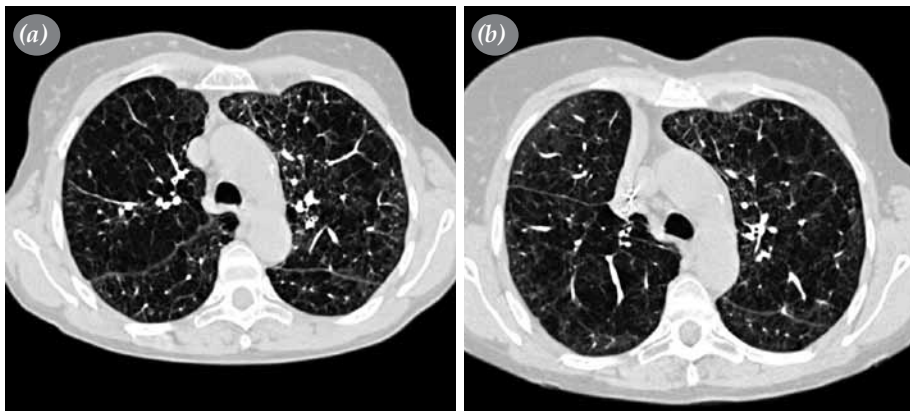


Şekil 3. (a) Spiration valf, (b) segment bronşuna yerleştirilmiş Spiration valfin bronkoskopik görüntüsü.

üzerine poliüretan kaplanarak şemsiyeye benzer bir şekilde, mukozaya bası yapmadan hava yoluna sıkıca oturmak üzere tek yönlü valf olarak dizayn edilmiştir. Valf yerleştirildiği hava yoluna hava girişini engeller, hava ve sekresyon drenajına ise Zephyr valfteki gibi lümeninden değil çeperden izin verir (Şekil 4).

Oluşturulan intrabronşiyal valf pilot çalışma grubu (IBV valve pilot trials research teams) Spiration valf ile ilgili çokmerkezli uluslararası klinik çalışmalar yürütmektedir. Bu çalışmalarda elde edilen verilerden bir kısmı yayımlanmıştır.^[36,38] Wood ve ark.nın^[36] ABD'deki beş merkezde randomize edilmemiş 28 hastayı içeren pilot çalışmasında, spiration valf ile endoskopik hacim küçültme uygulanan hastalar işlem sonrası altı ay süreyle takip edilmiş, Saint George solunum anketi ile yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesinde; başlangıç değerine göre birinci ayda ortalama sekiz puanı aşan düzelme olduğu ve bu değer altı ay boyunca korundu-

ğu tespit edilmiştir. Fizyolojik parametrelerde herhangi bir değişiklik görülmez iken komplikasyon oranı %17 olarak hesaplanmıştır. En sık görülen komplikasyonlar işlem sürecindeki aritmiler, bronkospazm, pnömoni ve KOAH alevlenmesidir. Çalışmada pnömotoraks görülmemiştir. Springmeyer ve ark.nın^[37] farklı ülkelerdeki 13 merkezden 98 hastayı içeren çalışmasında; ciddi obstrüksiyonu, hiperinflasyonu ve üst loblarında baskın amfizemi olan hastaların iki taraflı üst loblarına spiration valf yerleştirilmiştir. Planlanan hava yoluna valf yerleştirmede %99.7 oranında teknik başarı sağlanmış, erozyon veya migrasyon görülmemiştir. İşlemlerle doğrudan bağlantılı ölüm görülmemiş, 30 günlük morbidite %5.5, mortalite ise %1.1 olarak hesaplanmıştır. İşlemlerle doğrudan bağlantılı olarak gelişen en ciddi komplikasyon pnömotorakstır ve özellikle bir lobun tüm segmentleri, en sık da sol üst lobun tüm segmentleri bloke edildiğinde gelişmiştir. Hastaların %55'inde 6. ayda yapılan yaşam kalitesi değerlendirmesinde, randomize kontrol



Şekil 4. Elli sekiz yaşında erkek hasta. (a, b) Sağ üst loba spiration valf ile uygulanan endoskopik hacim küçültme öncesi ve işlemden dört hafta sonraki yüksek rezolüsyonlu bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

grubu bulunmamakla beraber, belirgin düzelme tespit edilmiştir. Bu değerlendirmedeki düzelme, gözle görülür atelektazi olmamasına rağmen, valf ile bloke edilen loblarda ortalama 294 ml'lik bir hacim azalmasına bağlanmıştır. Bloke edilmeyen loblara kayan inspiratuvar hava hacmine bağlı olarak total akciğer hacminde herhangi bir değişiklik saptanmamıştır. Perfüzyon sintigrafisindeki değişikliklerle beraber değerlendirildiğinde, üst loblar dışındaki akciğer parenkiminde ventilasyon-perfüzyon uyumunda artma olduğu görülmüştür.

Aslında endobronşiyal hacim küçültücü tedavinin esası bloke edici aygıtlarla amfizemli akciğerin atelektaziye uğratılmasına dayanıyor gibi görünse de yapılan pilot çalışmalar lobar kollapsın beklenenden daha az geliştiğini ve klinik yanıt için mutlak koşul olmadığını göstermiştir. Bu durum başka fizyolojik mekanizmaların da klinik yanıt üzerinde rol oynadığına işaret etmektedir. Ancak amfizemin akciğer parenkiminde yarattığı harabiyetin boyutu yüzünden çoğu zaman fissürlerin belirlenmesi bile zor olduğundan teknik olarak değerlendirme yapmak güçtür.^[17] Kollateral ventilasyonun varlığı ilk olarak Van Allen ve ark.^[38] tarafından gösterilmiştir. Total olarak bronşiyal obstrüksiyon uygulanmış bir lobda belirgin ventilasyon ve gaz değişimi gözlenmesi obstrükte edilmiş ve edilmiş komşu loblar arasında bağlantılar olduğunun göstergesidir. Amfizemde gelişen alveoler harabiyet normal akciğer yapısını bozduğundan kısmi fissürler sağlıklı akciğerlerdekinden çok daha sık görülür.^[39] Son dönemde geliştirilen Chartis™ sistemi (Pulmonx, Inc., Palo Alto, Calif., ABD) ile bronkoskopi esnasında kollateral ventilasyonu ölçmek mümkün hale gelmiştir. Sistemin kateteri, fleksibl bronkoskopun çalışma kanalı içinden hedeflenen akciğer segmenti içerisine ilerletilir ve ucundaki balon şişirilerek hava akışı iki yönlü olarak kesilir. Bu konumda sadece kateterin lümeninden dışarıya hava akışı mümkün olur. Spontan solunum esnasında kateterden çıkan hava akımı ve basıncı grafik formatta kayıt edilir. Balon ile izole edilen akciğer segmenti içerisindeki hava akımını ve basıncını bu şekilde çok kısa sürede değerlendirmek mümkün olur.^[40] Sistemin değerlendirildiği ilk çalışmanın verileri, elde edilen ölçümlerle Zephyr valf ile endobronşiyal hacim küçültme uygulaması sonrası gelişen atelektazi arasında belirgin bir ilişkiye işaret etmektedir.^[40]

HAVA YOLUNU BLOKE ETMEYEN GERİ ÇEVİRİLEBİLİR TEKNİKLER

Hacim küçültücü sarmal (Coil)

PneumRx hacim küçültücü sarmalları (PneumRx, Inc., Mountain View, Calif., ABD) şekil verilmiş nitinol tellerden ibarettir ve yerleştirildikleri parenki-

min büzülmesini sağlayarak iş görürler. Sarmalların kişiye özel uygun boyları kullanılır. Önce seçilen segmentte bir hava yolu belirlenir ve yumuşak bir kılavuz tel bronkoskop içinden floroskop altında bu bronşa ilerletilir. Daha sonra kılavuz üzerinden bir kateter ilerletilir ve kılavuz tel üzerindeki radyopak işaretler yardımıyla hava yolunun uzunluğu ölçülür. Uygun boydaki sarmal seçildikten sonra kılavuz tel çekilir ve düzleştirilmiş sarmal kateter içerisinden hava yoluna ilerletilir. Takiben kateter çekilir ve sarmal önceden verilmiş şeklini alarak hava yolunu ve parenkimi büzer. Yerleştirilen sarmalı çıkartıp işlemleri tekrarlayarak yeniden yerleştirmek mümkündür. En sık kullanılan sarmallar 100 ve 125 mm boyunda olanlardır. Sarmalların kullanıldığı ilk çalışmada Herth ve ark.^[41] 11 hastaya bu yolla endoskopik hacim küçültücü tedavi uygulamıştır (Şekil 5). Hastaların 10'una ikinci bir seansta ek tedavi gerekmiştir. On bir hastada toplam 33 yan etki görülmüş ve bu yan etkilerin %42'si sarmallarla veya yerleştirme işlemiyle ilişkili bulunmamış, %58'i ise sarmallarla veya işlemle "düşük olasılıkla ilişkili" olarak değerlendirilmiştir. Yan etkilerden hiçbiri sarmallar veya işlemle "yüksek olasılıkla ilişkili" bulunmamıştır. Sarmal veya işlemle düşük olasılıkla ilişkili bulunan yan etkilerden 10'u dispne, beşi öksürük, üçü KOAH alevlenmesi ve biri göğüs ağrısıdır. Hiçbir hastada pnömotoraks gelişmemiştir. Çalışmanın asıl amacı sarmalların etkinliğini analiz etmek olmasa da bazı ilgi çekici sonuçlar elde edilmiştir. Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde sarmalların etkinliğini gösteren değerlerdeki ortalama değişiklikler minimal olmakla birlikte, heterojen amfizemli olan grupta akciğer hacimlerinde ve fonksiyonlarında, altı dakika yürüme testi sonuçlarında ve yaşam kalitesi değerlendirmelerinde ciddi düzelmeler görülmüştür. Sarmalların etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara halen devam edilmektedir.



Şekil 5. Altmış iki yaşında bayan hasta, iki taraflı hacim küçültücü sarmal uygulaması sonrası akciğer grafisi.

HAVA YOLUNU BLOKE ETMEYEN GERİ ÇEVİRİLEMEYEN TEKNİKLER

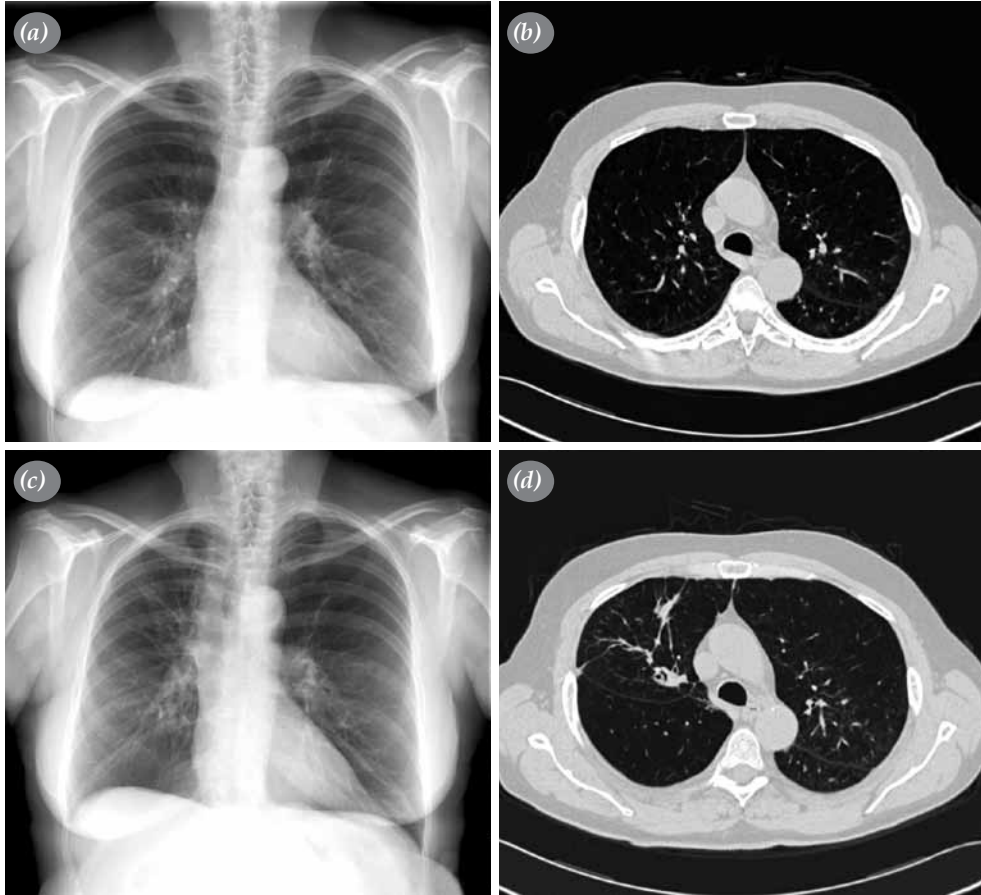
Bronkoskopik termal buhar ablasyonu

Bronkoskopik termal buhar ablasyon (bronchoscopic thermal vapor ablation-BTVA) sistemi (Uptake Medical, Seattle, Wash., USA) heterojen amfizemli hastalara hacim küçültücü girişim yapabilmek için geliştirilmiş bir minimal invazif bronkoskopik tedavi yöntemidir. Bu yöntemin denenmekte olan diğer yöntemlere göre potansiyel üstünlüğü kollateral ventilasyondan bağımsız olmasıdır.^[17]

Sistem, ısıtılmış su buharını hedeflenen amfizemli akciğer bölgelerine ulaştırmak üzere hazırlanmış tek kullanımlık bir bronkoskopik kateter ile tekrar kullanılabilir buhar jeneratöründen oluşur. İşlem esnasında buhar kateteri bronkoskop içinden belirlenen hava yoluna ilerletilir, kateterin distalindeki balon şişirilerek hava yolu kateterin lümeni haricinde oklüde edilir ve önceden hesaplanmış miktardaki su buharı hedef segmente gönderilir. Sistem endobronşiyal olarak termal enerji

ile hedeflenen bölgede tam ve kalıcı hacim küçültme sağlamış olur. Bronkoskopik termal buhar ablasyonunun başarısı birden fazla faktöre dayanır. Uygulanan termal enerji dokuda akut hasara yol açarak doku tamir mekanizmalarını tetikler, böylece fibrozis gelişir ve hacimde küçülme sağlanır (Şekil 6). Hava yolundan hedefe gönderilen buharın ısı veya uygulama süresine bağlı olarak; komplet hücre ölümü veya fibroblastların uyarılması ve kollajen birikmesi ile iyileşme sürecinin tetiklenmesi gibi etkiler ortaya çıkarak bronkoskopik termal buhar ablasyonunun etkin olabilmesi için gereken histolojik değişiklikleri başlatır.^[17]

Bronkoskopik termal buhar ablasyonu hacim küçültücü cerrahide olduğu gibi iş görmeyen amfizematöz akciğer dokusunun hacmini küçülterek torasik kavitede bir boşluk yaratır, böylelikle geri kalan akciğer, interkostal kaslar ve diyafram daha etkin çalışır. Herth ve ark.^[42] tarafından yapılan ilk çalışmada hastalara tek taraflı tedavi uygulanmış ve işlem sonrası çekilen akciğer grafilerde hastaların hepsinde hedef akciğer dokusunda lokalize enflamatuvar yanıtın bir göstergesi



Şekil 6. Altmış yaşında bayan hasta. (a) Sağ üst loba bronkoskopik buhar ablasyonu ile endoskopik hacim küçültme öncesi akciğer grafisi ve (b) yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüsü. (c) İşlemden dört hafta sonraki akciğer grafisi. (d) İşlemden üç ay sonraki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüsü.

olarak hafif opasite görülmüştür. Yan etki olarak KOAH alevlenmesi ve hemoptizi gelişmiştir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı alevlenmesi gelişen iki hastanın hastanede kalış süreleri takip eden pnömoni nedeniyle uzamıştır. Hastaların tümünde akciğerde hedeflenen hacim küçülmesi sağlanmış, 30 günlük takip sonrası FEV1'de %13.4, VC'de %6.3 ve RV'de %7.9 oranında ortalama düzelme tespit edilmiştir.

Elde edilen erken dönem veriler bronkoskopik termal buhar ablasyonu tedavisinin uygulanabilirliğini, kabul edilebilir güvenilirlik profilini ve potansiyel etkinliğini doğrulamaktadır. Etkinlik değerlendirmesi sonuçlarının iyileşme ve yeniden şekillenme (remodeling) süreçlerinin olgunluğa erdiği 3. ve 6. aylarda anlamlı şekilde aşama kaydetmesi beklenmektedir.

Polimerik hacim küçültme

Aeris polimerik hacim küçültme (Polymeric lung volume reduction-PLVR) sistemi (Aeris Therapeutics, Inc., Woburn, Mass., ABD) ilerlemiş amfizemi tedavi etmek üzere geliştirilmiş yeni bir sistemdir. Sistem, bronkoskopik olarak uygulanarak cerrahinin riskleri olmadan hacim küçültmenin fizyolojik yararlarını sağlamak amacıyla tasarlanmıştır. Hacim küçültücü cerrahi gibi medikal tedavinin tamamlayıcısı olarak düşünülmektedir. Etki mekanizması da hacim küçültücü cerrahiye benzer. Akciğerdeki hiperinflasyonu azaltıp direkt olarak elastik geri çekilme basıncını artırarak etki eder. Hasar görmüş alveoller, bronkoskop aracılığıyla hidrojel köpük ile doldurulur, bu köpük dokulara yapışır, içindeki gaz emildiğinde köpük söner ve küçülür ve yapıştığı dokuları birlikte büzerek küçültür (Şekil 7).^[17]

Sekiz subsegmental bölgeye hidrojel köpük polimerik hacim küçültmenin uygulandığı açık etiketli, çokmerkezli, faz iki doz aralığı çalışmasının sonuçla-

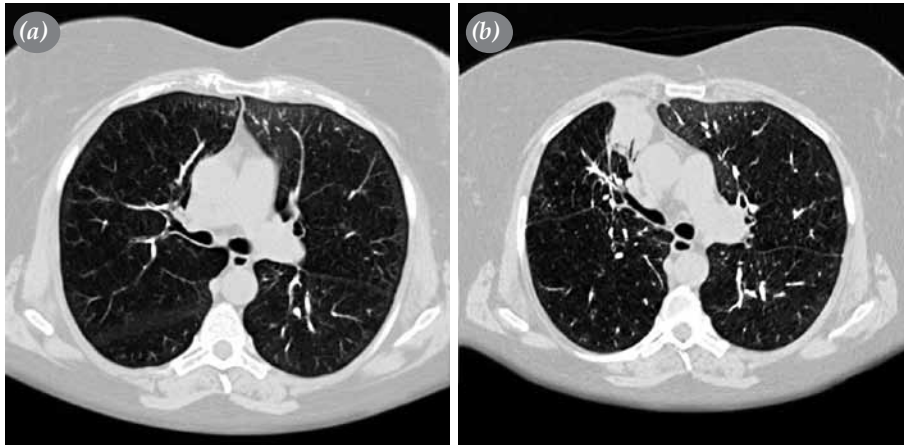
rı Avrupa Solunum Derneği (ERS)'nin 2009'daki yıllık kongresinde sunulmuştur.^[43] Çalışmada altı aylık takip sonrası, polimerik hacim küçültmenin özellikle üst loblarda belirgin amfizemi olan olgularda fizyolojik ve fonksiyonel parametrelerde kabul edilebilir bir güvenilirlik profiliyle düzelme sağlandığı gösterilmiştir. Bölge başına 10 ml yerine 20 ml köpük uygulandığında elde edilen düzelme çok daha iyi ve uzun sürelidir.

HOMOJEN HASTALIK

Hava yolu bypass sistemi

Hava yolu bypassı henüz deneme aşamasında olan bir bronkoskopik işlemdir. Homojen amfizemi olan hastalarda pulmoner fonksiyonları ve dispneyi düzeltip düzeltmeyeceği araştırılmaktadır. İşlemden önce, hava yolu duvarlarından harap olmuş akciğer parenkimine ekstraanatomik geçitler açılarak hapsolmuş havanın drenajını sağlamak amaçlanır. Böylece kollabe olmuş küçük hava yolları bypasslanmış olur. Açılan her deliğe küçük bir ilaç salınımlı stent yerleştirilir, bu şekilde bypassın zamanla tıkanması önlenir. Bu yöntemle akciğerde hapsolmuş olan havanın hacmini azaltmanın solunum kaslarının gücünü artıracak; bunun da dispnenin giderilmesinde, pulmoner fonksiyonlarda ve yaşam kalitesinde düzelme sağlayacağı savunulmaktadır.^[44]

Hava yolu bypassı, Exhale Doppler probu, Exhale transbronşiyal dilatasyon iğnesi ve Exhale ilaç salınımlı stenti (Broncus Technologies Inc., Mountain View, Calif., ABD) kullanılarak bronkoskopik olarak uygulanır. Üçü de 2 mm'lik çalışma kanalına sığar. Öncelikle Doppler probu ile seçilen hava yolunda vasküler yapılar ayırt edilerek bir geçit oluşturmak üzere damardan fakir bir alan belirlenir. Takiben transbronşiyal iğne



Şekil 7. Altmış dört yaşında bayan hasta. (a, b) Sağ üst loba Aeris polimerik hacim küçültme uygulaması öncesi ve işlem sonrası altı ay sonraki yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi görüntüleri.

ile hava yolu duvarına delik açılır. İğne geri çekilirken kateter delikten ilerletilir ve ucundaki balon şişirilerek delik genişletilir. Açılan deliğin etrafı Doppler probu ile tekrar incelendikten sonra ilaç salınlı stent kateter yardımıyla deliğe yerleştirilir (Şekil 8).

Exhale ilaç salınlı stenti balonlu bir katetere yerleştirilmiş şekilde hazırlanmıştır ve bu şekilde açılan deliğe kolaylıkla yerleştirilip ekspansiyon olur. Stentin dış çapı 5.3 mm, iç çapı 3.3 mm ve ekspansiyon olmuş haldeki boyu 2 mm'dir. Paslanmaz çelik ve silikondan imal edilmiş olup açık kalmasını sağlamak üzere paklitaksel salınlı hale getirilmiştir.

Amfizemli hastaların hava yolu bypassı ile tedavisine ilişkin yapılan en kapsamlı çalışmada 35 hastaya ortalama sekiz Exhale stent yerleştirilmiştir.^[45] Uygulamadan altı ay sonra tüm olgularda rezidüel volümde bazal değere oranla ortalama 400 ml ($p=0.025$), ve mMRC dispne skorunda ortalama 0.5 puan ($p=0.025$) anlamlı azalma tespit edilmiştir. Olgularda bazal olarak ortanca rezidüel volümün total akciğer kapasitesine oranı 0.67 olarak hesaplanmıştır. Bu ortanca değer üzerinde hiperinflasyonu olan hastalarda 6. ayda RV'de 870 ml ($p=0.022$) ve mMRC skorunda 0.5 puanlık ($p=0.035$) azalma saptanmıştır. Bu grupta FVC'deki bazal değere göre %17.8'lik düzelmeye istatistiksel olarak anlamlı değilse de, olguların geneli söz konusu olduğunda hesaplanan %12'lik düzelmeye, klinik olarak anlamlı kabul edilen düzelmeye göre, yüksektir.



Şekil 8. Hava yolu bypassının bronkoskopik görüntüsü. Soldaki iki orifis anatomik segment bronş ağızları iken sağdaki ekstra-anatomik orifiste Exhale stent görülmekte.

Bu çalışmadaki deneyimlere dayanılarak ciddi homojen amfizemi olan olgularda hava yolu bypassının güvenilirlik ve etkinliğini araştırmak üzere amfizemde Exhale hava yolu stentleri (Exhale airway stents for emphysema-EASE) çalışma protokolü düzenlenmiştir.

EASE çalışmasına 315 olguyla 42 merkez dahil olmuş, olgular her bir kontrol olgusuna iki hava yolu bypass tedavisi uygulaması düşecek şekilde randomize edilmişlerdir. Etkinlik için belirlenen sonlanım noktası 6. ayda değerlendirilmiştir. Etkinlikle ilgili iki temel gösterge, tedaviye yanıt (responder) analiziyle kombine edilen FVC ve mMRC skorudur. Olguların FVC değeri bazal değerinin en az %12'si oranında ve mMRC skoru 6. ay kontrolünde en az 1 puan azalırsa bu tedaviye iyi yanıt olarak kabul edilir.

EASE çalışmasına hasta alımı Nisan 2009'da tamamlanmıştır ve sonuçların 2010 yılı içerisinde yayımlanması beklenmektedir.

Sonuç olarak, hacim küçültücü cerrahinin, sigarayı bırakma ve oksijen tedavisinin yanı sıra, amfizemin doğal seyrini olumlu yönde etkileyen tek tedavi yöntemi olduğu gösterilmiştir. Ağırlıklı olarak üst loblarda amfizemi, düşük egzersiz kapasitesi, FEV₁ ve DLCO değerleri beklenenin %20'sinin altında olan hastalar bu tedaviden en fazla yarar görenlerdir. Bu gruptaki hastalarda hacim küçültücü cerrahi sonrası semptomlar azalır, solunum fizyolojileri düzelir ve mortalite oranı düşer.

Endoskopik hacim küçültme ile ilgili bugüne kadar yapılmış çalışmaların hepsi kontrolsüz ve kör olmayan çalışmalar olup araştırmacıların ve bu yöntemle ümit bağlayan hastaların potansiyel taraflılığına açıktır. Ancak bu çalışmalar endoskopik hacim küçültme tedavisi için geliştirilen aygıt ve tekniklerin güvenilirlik ve etkinliği hakkında cesaret verici ön bilgiler sunmaktadır. Çokmerkezli randomize bir çalışma olan VENT çalışması bugüne kadar bu konuda yapılmış en kapsamlı çalışmadır.

Halen devam etmekte olan çalışmaların sonuçlanmasıyla bu yeni teknolojilerin uygulanma endikasyonları daha net olarak belirlenebilecek, amfizem fenotipine göre yöntemlerden uygun olanı seçilerek uygulanabilecektir. Bu nedenle şu an için endoskopik hacim küçültme için uygun olduğu düşünülen hastaların bu çokmerkezli çalışmalara dahil edilmesi doğru olur.

Ancak bu konudaki tüm çalışmalar tamamlandığında endoskopik hacim küçültmenin klinik olarak uygulanabilir ve yararlı bir tedavi edici yöntem olup olmadığına karar vermek mümkün olacaktır.

Çıkar çakışması beyanı

Felix J. F. Herth ve Ralf Eberhardt, EASE ve VENT çalışmalarında araştırmacı olarak görev almış; Broncus, Pulmonx ve Aerus için yapılan çalışmalara katılmışlardır.

Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

KAYNAKLAR

- Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77-121.
- Mannino DM, Buist AS. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet* 2007;370:765-73.
- Ambrosino N, Simonds A. The clinical management in extremely severe COPD. *Respir Med* 2007;101:1613-24.
- Fessler HE, Permutt S. Lung volume reduction surgery and airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:715-22.
- Gelb AF, Brenner M, McKenna RJ Jr, Zamel N, Fischel R, Epstein JD. Lung function 12 months following emphysema resection. *Chest* 1996;110:1407-15.
- Gelb AF, McKenna RJ, Brenner M, Fischel R, Zamel N. Lung function after bilateral lower lobe lung volume reduction surgery for alpha-1-antitrypsin emphysema. *Eur Respir J* 1999; 14:928-33.
- Fishman A, Martinez F, Naunheim K, Piantadosi S, Wise R, Ries A, et al. A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- Naunheim KS, Wood DE, Krasna MJ, DeCamp MM Jr, Ginsburg ME, McKenna RJ Jr, et al. Predictors of operative mortality and cardiopulmonary morbidity in the National Emphysema Treatment Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:43-53.
- Naunheim KS, Wood DE, Mohsenifar Z, Sternberg AL, Criner GJ, DeCamp MM, 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;82:431-43.
- Wood DE. Results of lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest Surg Clin N Am* 2003;13:709-26.
- Criner GJ, Sternberg AL. National Emphysema Treatment Trial: the major outcomes of lung volume reduction surgery in severe emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:393-405.
- Hamacher J, Russi EW, Weder W. Lung volume reduction surgery: a survey on the European experience. *Chest* 2000; 117:1560-7.
- Chang AC, Chan KM, Martinez FJ. Lessons from the national emphysema treatment trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2007;19:172-80.
- Meyers BF, Patterson GA. Chronic obstructive pulmonary disease. 10: Bullectomy, lung volume reduction surgery, and transplantation for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58:634-8.
- Trulock EP, Christie JD, Edwards LB, Boucek MM, Aurora P, Taylor DO, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant* 2007;26:782-95.
- Hopkinson NS. Bronchoscopic lung volume reduction: indications, effects and prospects. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13:125-30.
- Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. *Respiration* 2010;79:5-13.
- Ernst A, Anantham D. Endoscopic management of emphysema. *Clin Chest Med* 2010;31:117-26.
- Krenke R, Korczynski P, Maskey-Warzechowska M. Endoscopic lung volume reduction in COPD. *Respiration* 2010;80:173.
- Venuta F, Rendina EA, Coloni GF. Endobronchial treatment of emphysema with one-way valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:255-60.
- Lunn WW. Endoscopic lung volume reduction surgery: cart before the horse? *Chest* 2006;129:504-6.
- Toma TP, Hopkinson NS, Hillier J, Hansell DM, Morgan C, Goldstraw PG, et al. Bronchoscopic volume reduction with valve implants in patients with severe emphysema. *Lancet* 2003;361:931-3.
- Snell GI, Holsworth L, Borrill ZL, Thomson KR, Kalff V, Smith JA, et al. The potential for bronchoscopic lung volume reduction using bronchial prostheses: a pilot study. *Chest* 2003;124:1073-80.
- Venuta F, de Giacomo T, Rendina EA, Ciccone AM, Diso D, Perrone A, et al. Bronchoscopic lung-volume reduction with one-way valves in patients with heterogenous emphysema. *Ann Thorac Surg* 2005;79:411-6.
- Eberhardt R, Heussel CP, Kreuter M, Weinheimer O, Herth FJ. Bronchoscopic lung volume reduction in patients with severe homogeneous lung emphysema: a pilot study. *Dtsch Med Wochenschr* 2009;134:506-10.
- Wan IY, Toma TP, Geddes DM, Snell G, Williams T, Venuta F, et al. Bronchoscopic lung volume reduction for end-stage emphysema: report on the first 98 patients. *Chest* 2006; 129:518-26.
- Strange C, Herth FJ, Kovitz KL, McLennan G, Ernst A, Goldin J, et al. Design of the Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial (VENT): a non-surgical method of lung volume reduction. *BMC Pulm Med* 2007;7:10.
- Kent EM, Blades B. The surgical anatomy of the pulmonary lobes. *J Thorac Surg* 1942;12:18-30.
- Lukose R, Paul S, Sunitha DM, Abraham SM, Alex ME, Thomas R, et al. Morphology of the lungs: variations in the lobes and fissures. *Biomedicine* 1999;19:227-32.
- Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969;48:421-31.
- Terry PB, Traystman RJ, Newball HH, Batra G, Menkes HA. Collateral ventilation in man. *N Engl J Med* 1978;298:10-5.
- Macklem PT. Collateral ventilation. *N Engl J Med* 1978; 298:49-50.
- Hopkinson NS, Toma TP, Hansell DM, Goldstraw P, Moxham J, Geddes DM, et al. Effect of bronchoscopic lung volume reduction on dynamic hyperinflation and exercise in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:453-60.
- Fessler HE. Collateral ventilation, the bane of bronchoscopic volume reduction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:423-4.
- Cetti EJ, Moore AJ, Geddes DM. Collateral ventilation. *Thorax* 2006;61:371-3.

36. Wood DE, McKenna RJ Jr, Yusen RD, Sterman DH, Ost DE, Springmeyer SC, et al. A multicenter trial of an intrabronchial valve for treatment of severe emphysema. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;133:65-73.
37. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin* 2009;19:247-53.
38. Van Allen CM, Lindskog GE, Richter HG. Collateral respiration. Transfer of air collaterally between pulmonary lobules. *J Clin Invest* 1931;10:559-90.
39. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. The resistance of collateral channels in excised human lungs. *J Clin Invest* 1969;48:421-31.
40. Gompelmann D, Eberhardt R, Michaud G, Ernst A, Herth FJ. Predicting atelectasis by assessment of collateral ventilation prior to endobronchial lung volume reduction: a feasibility study. *Respiration* 2010;80:419-25.
41. Herth FJ, Eberhardt R, Gompelmann D, Slebos DJ, Ernst A. Bronchoscopic lung volume reduction with a dedicated coil: a clinical pilot study. *Ther Adv Respir Dis* 2010;4:225-31.
42. Herth FJF, Schmitt B, Ficker F, Pfeifer M, Ukena D, Snell G, et al. Germany pilot safety and feasibility study of bronchoscopic thermal vapor ablation (BTVA) for lung volume reduction in patients with heterogeneous emphysema with upper lobe predominance. *Eur Respir J* 2009;35:A1827.
43. Herth FJF, Stanzel F, Magnussen H, Ernst A, Eberhardt R. A dose ranging study of the aeris polymeric lung volume reduction (PLVR) system in patients with advanced upper lobe predominant (ULP) emphysema. *Eur Respir J* 2009;35:A 1828.
44. Choong CK, Cardoso PF, Sybrecht GW, Cooper JD. Airway bypass treatment of severe homogeneous emphysema: taking advantage of collateral ventilation. *Thorac Surg Clin* 2009;19:239-45.
45. Cardoso PF, Snell GI, Hopkins P, Sybrecht GW, Stamatis G, Ng AW, et al. Clinical application of airway bypass with paclitaxel-eluting stents: early results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007;134:974-81.