

Artigo original

Tratamento endoscópico do enfisema

Bronchoscopic treatment of emphysema

Hugo G. de Oliveira^{1,2}, Silvia M. de Oliveira², Amarilio V. de Macedo Neto^{1,2}

RESUMO

O objetivo do presente estudo foi apresentar as alternativas endoscópicas para o tratamento do enfisema pulmonar.

Os tratamentos incluem o remodelamento com cola biológica e vapor, mecanismos bloqueadores do fluxo aéreo (válvulas) e mecanismos não bloqueadores (*coils*). A principal diferença entre o remodelamento e os dispositivos (bloqueadores ou não) é que o remodelamento é definitivo, enquanto válvulas e coils podem ser retirados e substituídos. Até o momento, somente válvulas foram aprovadas para uso clínico na América do Sul. Os fatores mais significativos para selecionar pacientes para os diversos tratamentos não cirúrgicos, além dos aspectos clínicos, são o aprisionamento dinâmico, a heterogeneidade e a ventilação colateral. A broncoscopia virtual tem um papel importante no planejamento do tratamento endoscópico do enfisema, diminuindo o tempo do procedimento.

Tendo em vista as dúvidas que permanecem acerca dos mecanismos fisiopatológicos de melhora dos pacientes e dos critérios de seleção dos mesmos, é fundamental estabelecer protocolos para o emprego dessas técnicas. Também são necessárias meta-análises para interpretar os resultados já descritos na literatura, assim como estudos randomizados de grande porte que levem em conta os conhecimentos adquiridos até o momento.

Descritores: Broncoscopia; Endoscopia; Doença pulmonar obstrutiva crônica; Enfisema.

ABSTRACT

The objective of this review is to present endoscopic alternatives for the treatment of emphysema.

Treatments include tissue remodeling with biological glue or thermal vapor; airflow blocking mechanisms (valves); and non-blocking mechanisms (coils). The main difference between the remodeling technique and the use of (blocking or non-blocking) devices is that remodeling is definitive, whereas valves and coils can be removed and replaced. In South America, only valve implants have been approved for clinical use. In addition to clinical features, the major criteria for selecting patients for nonsurgical treatment are dynamic hyperinflation, heterogeneity, and collateral ventilation. Virtual bronchoscopy, which reduces the procedure time, plays an important role in the planning of endoscopic treatment for emphysema.

Questions remain regarding patient selection criteria and the pathophysiological mechanisms leading to improvement. It is therefore essential to establish guidelines for the use of this technology. Meta-analyses interpreting the results described in the literature, as well as large randomized trials of the various techniques, should also be conducted to further evaluate this procedure.

Keywords: Bronchoscopy; Endoscopy; Pulmonary disease, chronic obstructive; Emphysema.

1. Hospital de Clínicas de Porto Alegre, HCPA, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, UFRGS, Porto Alegre (RS) Brasil.

2. Hospital Moinhos de Vento, HMOV, Porto Alegre (RS) Brasil.

Oliveira HG e Macedo Neto AV participaram do estudo fase 2 financiado pelo fabricante. Oliveira HG recebeu suporte do distribuidor das válvulas para participação em congressos internacionais.

Endereço para correspondência: Hugo Goulart de Oliveira. Rua Ramiro Barcelos, 910, sala 203. CEP 90035-001, Porto Alegre, RS, Brasil.

Tel/Fax: + 55 51 3085 7470. E-mail: hugo@oliveira.com.

INTRODUÇÃO

No Brasil, as doenças respiratórias, juntamente com o diabetes, o câncer e as doenças cardiovasculares, consomem mais de 70% dos gastos assistenciais do Sistema Único de Saúde e respondem por 67% das mortes registradas no país (1). Mesmo altos, tais números podem estar subestimados, já que a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é subdiagnosticada em todo o mundo e ainda não é plenamente reconhecida como uma doença crônica sistêmica, a qual pode englobar distúrbios metabólicos e cardiovasculares (2).

Entre as doenças respiratórias, o enfisema atingiu, em 2007, 5 milhões de pessoas no Brasil, sendo a quinta causa de morte (3). Nos Estados Unidos, no mesmo ano, o enfisema afetou 14 milhões de pessoas, sendo a quarta causa de morte (4).

Apesar da alta morbidade e mortalidade associadas ao enfisema, muitas dúvidas persistem acerca da etiologia e da fisiopatologia dessa doença crônica e progressiva. Sabe-se que o principal causador do enfisema é o tabaco e, mesmo diante das iniciativas mundiais para conter o fumo, o crescimento do número de novos fumantes indica que o problema deve persistir (5). Entretanto, outros poluentes inalados também têm sido implicados, assim como alguns distúrbios genéticos, entre eles, a deficiência de alfa-1 antitripsina (4,6).

Ao contrário de outras doenças pulmonares obstrutivas crônicas, como a bronquite e a asma, que afetam primordialmente as vias aéreas (7), o enfisema envolve a destruição irreversível do tecido alveolar. Como apontado anteriormente (4), o enfisema se caracteriza por fragilidade estrutural provocada por elastólise e obstrução de vias aéreas provocada por perda de sustentação (perda da tração elástica), ou por alterações inflamatórias nas paredes das vias aéreas. O dano tecidual causa uma diminuição de elasticidade, hiperinsuflação progressiva e aprisionamento de ar, com comprometimento da capacidade de exercício pelo aumento do tamanho do pulmão a um volume que impede sua expansão e funcionamento adequados na caixa torácica. Consequentemente, o esforço respiratório é muito aumentado (7). A perda de qualidade de vida é muito marcante no enfisema. Do ponto de vista terapêutico, os medicamentos broncodilatadores apresentam resposta limitada nessa doença.

As alternativas cirúrgicas que se mostram eficazes são o transplante pulmonar e a cirurgia de redução do volume pulmonar. O transplante de pulmão enfrenta a limitação evidente da pouca disponibilidade de órgãos, associada à exigência imposta pela complexidade cirúrgica.

A noção do descompasso entre o tamanho da caixa torácica e o volume do pulmão no enfisema não é nova. A costochondrectomia, por exemplo, descrita em 1906 (8), foi uma tentativa de possibilitar a expansão dos pulmões pela disjunção da cartilagem e das costelas junto ao esterno, com relativo sucesso relatado

por Bircher em 1918 (9,10). Entretanto, a morbidade e mortalidade associadas fizeram com que essa alternativa, e muitas outras, fossem abandonadas. Dentre as alternativas cirúrgicas que surgiram posteriormente, a bulectomia (ressecção de bolhas do enfisema de forma a permitir a reexpansão de tecido adjacente funcional) ainda tem um papel importante no tratamento do enfisema (10). Além disso, a cirurgia de redução do volume pulmonar, proposta em 1957 por Brantigan e Mueller (11) e reintroduzida em 1995 por Cooper et al. (12), trouxe fortes evidências de que a lógica da redução de volume pode contribuir para a melhoria funcional do paciente com enfisema (13-15). Contudo, em função do risco associado ao procedimento e do número restrito de pacientes que dele se beneficiam, a cirurgia redutora de volume pulmonar tem sido cada vez menos indicada.

Mais recentemente, os tratamentos endoscópicos do enfisema partiram da mesma lógica da cirurgia redutora — diminuir ou evitar o aprisionamento de ar em partes mais danificadas pelo enfisema para permitir a expansão do tecido remanescente — para propor alternativas minimamente invasivas que tivessem menor morbidade e maior aplicabilidade a um número mais expressivo de pacientes. Essas alternativas endoscópicas são apresentadas e discutidas a seguir.

TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

A primeira abordagem endoscópica foi proposta por Crenshaw (16). Em 1966, esse autor descreveu uma técnica que utilizava hidróxido de sódio diluído como agente esclerosante, aplicado através do broncoscópio, para promover a retração das bolhas de enfisema (16). Embora tenha descrito sucesso em dois pacientes, Crenshaw não divulgou mais resultados com esse tratamento. Outros pioneiros foram Watanabe et al., que propuseram a utilização de *spigots*, dispositivos semelhantes a uma rolha, posicionados endoscopicamente (17). Esse método apresentou como maiores limitações a ocorrência de pneumonia obstrutiva e pneumotórax, possivelmente originados a partir da hiperinsuflação a partir da ventilação colateral, restringindo a sua aplicação clínica. Acreditamos que esses dois trabalhos pioneiros tenham formado a base para os métodos endoscópicos modernos.

Atualmente, os tratamentos minimamente invasivos incluem o remodelamento com cola biológica e vapor, mecanismos bloqueadores do fluxo aéreo (válvulas) e mecanismos não bloqueadores (*coils*), brevemente descritos a seguir. Outro método, o *bypass* das vias aéreas (Exhale Emphysema Treatment System™; Broncus Technologies Inc., Mountain View, CA, EUA), desenvolvido para atender aos pacientes com enfisema homogêneo, foi avaliado em um estudo multicêntrico com 35 pacientes (18). O estudo demonstrou uma melhora significativa nos parâmetros funcionais (volume residual, capacidade pulmonar total, capaci-

dade vital forçada, escore de dispneia e teste de caminhada de seis minutos) após 30 dias (18). No entanto, a obstrução precoce dos orifícios produzidos pela técnica reduz o impacto funcional atingido nos pacientes respondedores.

REMODELAMENTO BIOLÓGICO: COLA BIOLÓGICA E VAPOR

A principal diferença entre as técnicas de remodelamento e os dispositivos (bloqueadores ou não) diz respeito à reversibilidade: o remodelamento é definitivo, ao contrário do uso de válvulas e *coils*, que podem ser retirados e substituídos. Por outro lado, o remodelamento não está sujeito à colonização, como com o uso dos dispositivos, e provavelmente oferece um bloqueio mais eficaz para a ventilação colateral, já que as técnicas agem no próprio tecido afetado, que é substituído por reação cicatricial.

No caso da cola, uma espuma de hidrogel é administrada na via aérea por broncoscopia, atingindo os alvéolos danificados. A espuma adere ao tecido e, à medida que o gás contido na espuma é absorvido, essa colaba, provocando redução do volume pulmonar. O sistema AeriSeal® (Aeris Therapeutics, Inc. Woburn, MA, EUA) está sendo desenvolvido e já foi aprovado para uso comercial na Europa (CE Mark). Nos Estados Unidos, um ensaio clínico não randomizado em pacientes com enfisema avançado, denominado “*A Continuation Study of the System Administered at 3 to 4 Sites During a Single Treatment Session for Lung Volume Reduction in Patients With Advanced Emphysema*”, está em andamento para avaliar a segurança e a eficácia da administração do tratamento a até, no máximo, quatro subsegmentos em uma mesma sessão, com avaliação de resultados em um período de 48 semanas (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01320566 [http://www.clinicaltrials.gov/]).

A ablação térmica (InterVapor™ System; Uptake Medical, Seattle, WA, EUA) foi testada em um estudo preliminar com 11 pacientes portadores de enfisema heterogêneo tratados unilateralmente (19). Esse sistema engloba um gerador de vapor reutilizável e um cateter descartável. O cateter é usado para aplicar vapor d'água (100°C) às regiões mais acometidas pelo enfisema, as quais são isoladas para tratamento por um balão. Um estudo de segurança desse sistema também está em andamento nos Estados Unidos (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01041586 [http://www.clinicaltrials.gov/]), já tendo sido encerrada a fase de recrutamento de pacientes.

DISPOSITIVOS REVERSÍVEIS: VÁLVULAS E COILS

As válvulas brônquicas unidirecionais (Zephyr®; Pulmonx, Redwood City, CA, EUA) estão entre os dispositivos mais promissores nos tratamentos minimamente invasivos (7). Até o presente momento, esse tipo de válvula é o único dispositivo aprovado para uso clínico na América do Sul.

As válvulas foram desenhadas para adaptação aos brônquios segmentares, (Figura 1) promovendo uma desinsuflação progressiva e, eventualmente, atelectasia absorviva. Isso gera redução volumétrica pulmonar endoscópica, reconfiguração diafragmática, melhora funcional pulmonar e melhora da capacidade de exercício. Ainda existem dúvidas quanto ao impacto fisiológico das válvulas nos diferentes perfis de apresentação anatômica e funcional dos pacientes com enfisema, assim como nos parâmetros objetivos que melhor reflitam a melhora relatada por um grande número de pacientes, medida por instrumentos como o *Saint George's Respiratory Questionnaire* (20). Entretanto, sabe-se que o volume expiratório forçado no primeiro minuto não é o único desfecho para estudos com válvulas. O teste da caminhada de seis minutos, a dispneia quantificada pela escala modified Medical Research Council, a capacidade inspiratória medida no repouso e após hiperventilação e o índice *Body mass index, airway Obstruction, Dyspnea, and Exercise capacity* poderiam representar de forma mais acurada a melhora subjetiva e objetiva nesses pacientes que, deve-se frisar, continuam sofrendo com o declínio natural causado pelo enfisema, apesar da melhora nos sintomas.

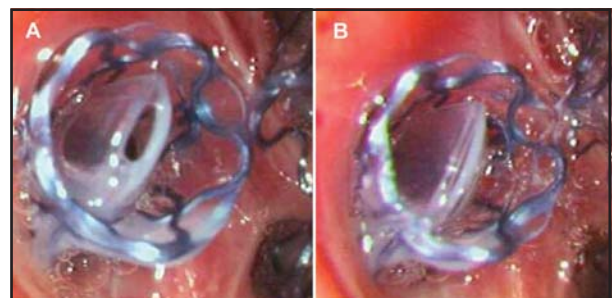


Figura 1 - Fotografias do uso de válvulas. O mecanismo de funcionamento permite a saída de ar de segmentos enfisematosos durante a expiração (em A) e impede a entrada de ar nesses segmentos na fase inspiratória (em B).

Em um ensaio randomizado — *Endobronchial Valve for Emphysema Palliation Trial* (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00129584 [http://www.clinicaltrials.gov/]) —, demonstrou-se que os pacientes com maior expectativa de melhora após o implante de válvulas são aqueles submetidos a exclusão lobar (implante de válvulas em todos os segmentos do lobo alvo), cissura completa ou com alta resistência a ventilação colateral, e que apresentem enfisema heterogêneo — diferença de pelo menos 10 pontos percentuais (pp) de parênquima pulmonar com densidade maior que -950 UH entre o lobo tratado e o pulmão remanescente do mesmo lado. Os pacientes com processo inflamatório da via aérea (componente bronquítico) podem apresentar maior exacerbação e complicações infecciosas relacionadas ao implante da válvula. Existe consenso sobre a segurança e a reversibilidade do

tratamento com implante de válvulas endobrônquicas do tipo Zephyr®. A válvula Spiration® (Spiration Inc., Redmond, WA, EUA) também bloqueia a entrada de ar de segmentos selecionados do pulmão e permite a saída de ar. As duas válvulas, embora com diferenças de design, parecem apresentar resultados e limitações semelhantes (7,21,22).

Por sua vez, o dispositivo não bloqueador em espiral, ou *coil* (RePneu® Lung Volume Reduction Coil; PneumRx Inc., Mountain View, CA, EUA), foi foco de um ensaio clínico com 11 pacientes (23,24). Como as válvulas, o *coil* é feito de nitinol. O seu mecanismo de ação é a compressão do parênquima. O sistema utilizado para implantação do *coil* é proprietário. Nesse sistema, a via aérea a ser tratada é identificada por broncoscopia. Um fio guia flexível é introduzido na via aérea com o auxílio de fluoroscopia. Um cateter é passado pelo fio guia para medir o comprimento da via aérea e posicionar o *coil*, que é introduzido em formato retificado. O cateter é então retirado, e o dispositivo reassume a forma original, envolvendo e comprimindo a via aérea e o parênquima. Os *coils* estão disponíveis em dois comprimentos, 100 mm e 125 mm.

SELEÇÃO DE PACIENTES: FATORES PROGNÓSTICOS

Os fatores prognósticos mais significativos para selecionar pacientes para os diversos tratamentos não cirúrgicos de enfisema, além dos aspectos clínicos, parecem ser o aprisionamento dinâmico, a heterogeneidade e a existência de ventilação colateral. O aprisionamento dinâmico define se o mecanismo da dispneia pode ser compensado pela abordagem endoscópica. A heterogeneidade define o parênquima a ser excluído, enquanto a ventilação colateral pode ser um fator marcante para a escolha de uma ou outra técnica.

No enfisema, a correlação entre aprisionamento de ar, dispneia e fluxo expiratório ainda precisa ser mais bem elucidada, mas sabe-se que, em pacientes submetidos à cirurgia redutora de volume pulmonar, a elasticidade do tecido (*elastic recoil*) não se altera ime-

diatamente após a cirurgia; entretanto, parece haver um aumento de pressão que contribui para aumentar o fluxo expiratório. Para investigar o aprisionamento de ar e determinar se a válvula beneficiará o paciente com enfisema, é importante verificar a variação do volume pulmonar na tomografia durante a expiração. (21,22) Além disso, deve-se verificar a variação do volume pulmonar no exercício, ou seja, os pacientes com maior aprisionamento de ar durante o exercício possivelmente se beneficiam mais do tratamento endoscópico.

A aplicação das técnicas minimamente invasivas atualmente disponíveis depende, como já foi proposto (7), da distribuição homogênea ou heterogênea do enfisema à tomografia computadorizada (Figura 2) e da presença ou da intensidade da ventilação colateral. Define-se como heterogeneidade a diferença, em pp, da densidade entre lobos e segmentos adjacentes. Embora inicialmente essa diferença fosse determinada visualmente com base em imagens tomográficas a partir das quais cada lobo recebia uma nota de destruição do parênquima — 0% de destruição, escore 0; 1-25%, escore 1; 26-50%, escore 2; 51-75%, escore 3; e > 75%, escore 4 (25,26), — sendo a heterogeneidade equivalente à diferença entre os escores, esse método foi suplantado por outros muito mais objetivos, que empregam a análise em um *software* especializado de imagens tomográficas. Em nosso grupo, utilizamos como definição de tecido enfisematoso aquele com densidade abaixo de -950 UH à tomografia. A partir daí, a média percentual da densidade de cada lobo ou segmento é determinada, e a diferença entre o lobo mais doente e o(s) lobo(s) adjacente(s) representa a heterogeneidade. Por exemplo, um lobo superior com 64% de comprometimento do parênquima e um lobo inferior com 23% de comprometimento gerariam um escore de heterogeneidade de 41 pp. Embora essa definição seja arbitrária, o nosso grupo define heterogeneidade como a diferença de densidade de pelo menos 15 pp entre o lobo superior e o inferior (independentemente do lado).

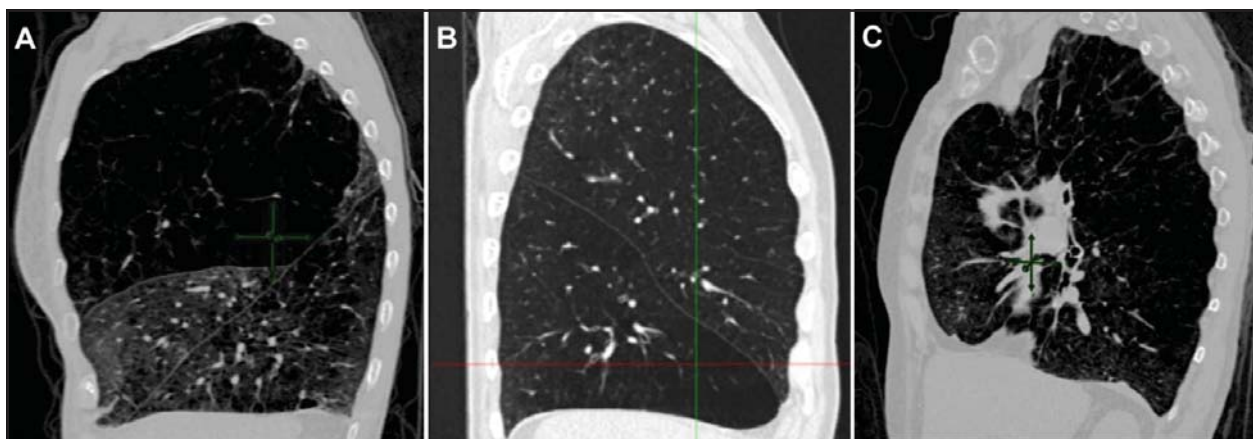


Figura 2 - Imagens de tomografia computadorizada. Em A, enfisema heterogêneo e cissura completa; em B, enfisema homogêneo e cissura completa; e, em C, enfisema heterogêneo e cissura incompleta.

No último ensaio clínico randomizado (21) com válvulas brônquicas unidirecionais, enfocando pacientes heterogêneos, utilizou-se a tomografia para definir um escore de enfisema semelhante ao utilizado pela técnica visual. Nesse estudo, uma heterogeneidade equivalente ao escore 1 já indicava o procedimento, desde que associada ao comprometimento de 51-75% do parênquima em um dos lobos. Supondo, entretanto, que um paciente receba um escore 3 de enfisema no lobo superior (destruição de 51-75% do parênquima) e um escore 2 no lobo inferior (destruição de 25-50%), o grau de heterogeneidade resultante seria 1, o que garantiria a indicação do procedimento. Porém, se esse paciente tivesse 55% de comprometimento tomográfico no lobo superior e 49% no lobo inferior, a heterogeneidade percentual seria de apenas 6 pp, ou seja, seria um caso de enfisema homogêneo. Assim sendo, é importante utilizar um método tomográfico objetivo para a definição do grau de heterogeneidade, já que os pacientes com enfisema homogêneo terão menores chances de benefício com o implante de válvulas.

A ventilação colateral é um importante prognóstico de sucesso no tratamento com o uso de válvulas. Ao contrário do que se pensava inicialmente, é possível que pacientes com enfisema homogêneo também possam se beneficiar do tratamento com válvulas, desde que não haja ventilação colateral. Atualmente, um sistema para medir a ventilação colateral já está disponível comercialmente nos Estados Unidos e Europa. O sistema Chartis® (Pulmonx) e já foi foco de diversos estudos (27-29), com resultados positivos. Esse sistema é utilizado imediatamente antes do tratamento com válvulas, sendo associado à broncoscopia virtual no planejamento do tratamento. Dessa maneira, o paciente com enfisema heterogêneo (> 15 pp de diferença de densidade entre o lobo tratado e os demais lobos, cissura completa e submetido à exclusão lobar é o paciente com melhor expectativa de redução de volume e, consequentemente, de melhora funcional (Figura 3).

BRONCOSCOPIA VIRTUAL PARA O PLANEJAMENTO DO TRATAMENTO ENDOSCÓPICO

Embora não amplamente utilizada, a broncoscopia virtual (30) tem um papel extremamente importante no planejamento do tratamento endoscópico do enfisema: em primeiro lugar, a broncoscopia virtual diminui grandemente o tempo do procedimento, um fator crucial para

pacientes tão doentes quanto os que normalmente são submetidos ao tratamento endoscópico. Além disso, tendo em vista que o custo ainda é um fator a ser considerado nesses procedimentos, o planejamento permite uma maior racionalização pela seleção exata dos locais de implantação.

Não há na literatura um grande número de relatos positivos a respeito da utilização dessa ferramenta; porém, o nosso grupo possui larga experiência com a utilização do *software Volumetric Imaging Display and Analysis (VIDA)*, que reproduz a anatomia traqueobrônquica a partir de imagens tomográficas. Como mostram as imagens (Figura 4), o VIDA produz resultados bastante precisos, embora tenha como limitação a necessidade de treinamento de um operador para capacitá-lo a interpretar a árvore traqueobrônquica e a fazer as correções necessárias na interpretação fornecida pelo *software*.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existem muitos aspectos que ainda requerem um melhor entendimento para a adequada seleção, avaliação prognóstica e tratamento com o uso dos diversos métodos endoscópicos no enfisema pulmonar. Tendo em vista as dúvidas que permanecem acerca dos mecanismos fisiopatológicos de melhora e dos critérios de seleção de pacientes, é fundamental que sejam

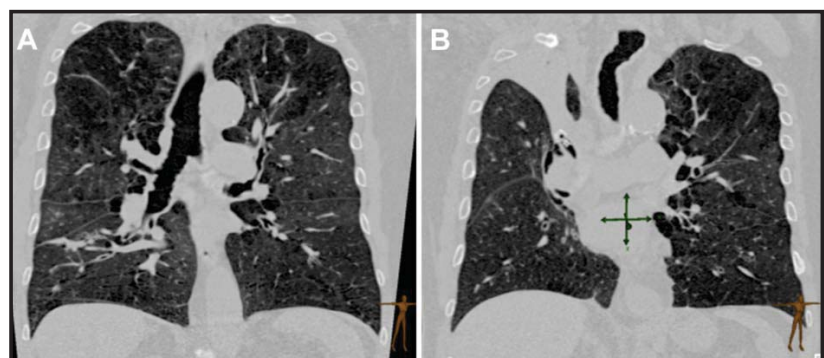


Figura 3 - Em A, paciente com enfisema heterogêneo e cissura completa, antes de ser submetido a exclusão do lobo superior direito com duas válvulas Zephyr® 4.0 e atelectasia do lobo (em B). Houve melhora significativa de todos os parâmetros funcionais, e o paciente deixou a dependência de oxigênio.

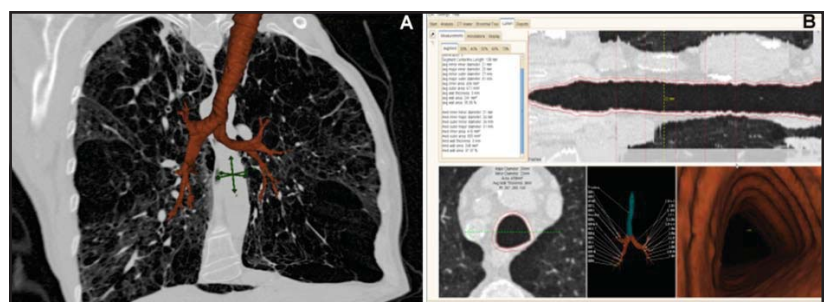


Figura 4 - Imagens obtidas a partir do sistema *Volumetric Imaging Display and Analysis (VIDA)* demonstrando imagens do parênquima pulmonar e da via aérea (em A) e broncoscopia virtual com dimensões dos diversos segmentos da via aérea (em B).

estabelecidos protocolos para o emprego dessa tecnologia, e que esses sejam revisados periodicamente. Também será importante a realização de meta-análises para interpretar os resultados já descritos na literatura. Ainda, há a necessidade de um estudo randomizado planejado com os conhecimentos adquiridos até o momento. Finalmente, é possível que

o uso de técnicas broncoscópicas mistas venha a se tornar uma opção para o tratamento dos pacientes com enfisema.

AGRADECIMENTOS

O artigo foi elaborado com o apoio editorial de Claudia Buchweitz.

REFERÊNCIAS:

1. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. Dia Mundial do Câncer: 120 países se mobilizam pela prevenção contra tumores, diabetes, doenças cardiovasculares e respiratórias. Brasília: INCA; 2011. Available from: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/comunicacao/informacao/site/home/sala_imprensa/releases/2011/dia_mundial_do_cancer_120_paises_se_mobilizam. Accessed March 29, 2011.
2. Bousquet J, Dahl R, Khaltav N. Global alliance against chronic respiratory diseases. *Allergy*. 2007;62(3):216-23.
3. Brasil. Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer. A prova que faltava. Brasília: INCA; 2007. Available from: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/atualidades/ver.asp?id=756>. Accessed March 29, 2011.
4. Irion KL, Hochegger B, Marchiori E, Silva Porto N, Vasconcellos Baldisserotto S, Santana PR. Radiograma de tórax e tomografia computadorizada na avaliação do enfisema pulmonar. *J Bras Pneumol*. 2007;33(6):720-32.
5. Mannino D, Buist A. Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends. *Lancet*. 2007;370:765-73.
6. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5 Pt 2):S77-121.
7. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. *Respiration*. 2010;79(1):5-13.
8. Freund W. Zur operativen behandlung gewisser lungenkrankheiten, insbesondere des aufstarrer thorax dilatation berubenden alveolaren emphysem (mit einem operationsfalle). *Zeits Experimentelle Pathol Therap*. 1906;3:479.
9. Bircher E. Die erfolge der freundschen operation beim lungen emphysem. *Dtsch Med Ws Chr*. 1918;44:225.
10. Deslauriers J, LeBlanc P. Emphysema of the lung and lung volume reduction operations. In: Shields TW, LoCicero J, Ponn RB, et al., editors. *General thoracic surgery*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
11. Brantigan OC. Surgical treatment of pulmonary emphysema. *Md State Med J*. 1957;6(7):409-14.
12. Cooper JD, Patterson GA. Lung-volume reduction surgery for severe emphysema. *Chest Surg Clin N Am*. 1995;5(4):815-31.
13. Sanchez P. NETT trial: a reassessment. AATS meeting-Abstracts. 2009
14. Sanchez PG, Kucharczuk JC, Su S, Kaiser LR, Cooper JD. National Emphysema Treatment Trial redux: accentuating the positive. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010;140(3):564-72.
15. Wood DE. Results of lung volume reduction surgery for emphysema. *Chest Surg Clin N Am*. 2003;13(4):709-26.
16. Crenshaw GL. Bronchial stenosis produced endoscopically to destroy space-consuming bullae. *Geriatrics*. 1966;21(3):167-70.
17. Watanabe SI, Sakasegawa KI, Nakamura Y, Kariatsumari K, Suehiro S, Shimokawa S, et al. Placement of the Dumon stent using a flexible bronchofiberscope via tracheostomy. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;51(4):231-4.
18. 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(4):974-81.
19. Snell GI, Hopkins P, Westall G, Holsworth L, Carle A, Williams TJ. A feasibility and safety study of bronchoscopic thermal vapor ablation: a novel emphysema therapy. *Ann Thorac Surg*. 2009;88(6):1993-8.
20. de Oliveira HG, Macedo-Neto AV, John AB, Jungblut S, Prolla JC, Menna-Barreto SS, et al. Transbronchoscopic pulmonary emphysema treatment: 1-month to 24-month endoscopic follow-up. *Chest*. 2006;130(1):190-9.
21. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
22. Springmeyer SC, Bolliger CT, Waddell TK, Gonzalez X, Wood DE. Treatment of heterogeneous emphysema using the spiration IBV valves. *Thorac Surg Clin*. 2009;19(2):247-53, ix-x.
23. Herth FGF, Eberhardt R, Ernst A. Pilot study of an improved lung volume reduction coil for the treatment of emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:A6160.
24. Herth FJ, Gompelmann D, Ernst A, Eberhardt R. Endoscopic lung volume reduction. *Respiration*. 2009;79(1):5-13.
25. Goddard PR, Nicholson EM, Laszlo G, Watt I. Computed tomography in pulmonary emphysema. *Clin Radiol*. 1982;33(4):379-87.
26. Bergin C, Muller N, Nichols DM, Lillingston G, Hogg JC, Mullen B, et al. The diagnosis of emphysema. A computed tomographic-pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(4):541-6.
27. 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(5):419-25.
28. Fessler HE. Collateral damage assessment for endobronchial lung volume reduction. *J Appl Physiol*. 2009;106(3):755-6.
29. Aljuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *J Appl Physiol*. 2009;106(3):774-83.
30. Ferguson JS, McLennan G. Virtual bronchoscopy. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(6):488-91, 504-5.