

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie

Leiter: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin

der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum

Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg

Die standardisierte Bewertung nächtlicher Atemgeräusche

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Humanmedizin

der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt

von

Roland Koch

aus Marburg

Marburg 2012

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Philipps – Universität Marburg am: 27.09.2012

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Prof. Dr. M. Rothmund
Referent: Prof. Dr. U. Köhler
Korreferent: Prof. Dr. G. Mayer

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Auskultation	5
1.2 Atemgeräusche.....	7
1.3 Bewertung von Atemgeräuschen.....	11
1.4 Nächtlicher Symptome bei obstruktiven Atemwegserkrankungen.....	17
2. Problemstellung und Lösungsansätze	21
3. Patienten und Methoden.....	23
3.1 Untersuchungskollektiv.....	23
3.2 Methoden.....	23
3.3 Studiendesign.....	24
3.4 Parameter	25
3.5 Statistische Methoden	26
4. Ergebnisse.....	29
4.1 Deskriptive Statistik	29
4.2 Statistische Datenanalyse: Wheezingrate.....	30
4.3 Statistische Datenanalyse: Hustenparameter.....	36
4.4 Statistische Datenanalyse: Korrelation zwischen Zahl der Hustenereignisse und Hustenrate	40
5. Diskussion	45
5.1 Diskussion der Methode	45
5.3 Ausblick	55
6. Zusammenfassung	56
7. Anhang	57
7.1 Bewertungsschema.....	57
7.2 Anthropometrische Daten der Patienten	60
7.3 Häufigkeitsverteilung der Bewertung bei den Hustenparametern	61
7.4 Tabellen Reliabilität und Beobachterkonkordanz.....	67
7.5 Abkürzungsverzeichnis	72
7.6 Tabellenverzeichnis.....	73
7.7 Abbildungsverzeichnis	74

8. Literaturverzeichnis	75
Akademische Lehrer	84
Danksagung	85

1. Einleitung

1.1 Auskultation

Die Untersuchung von Atemgeräuschen

Schon Hippokrates beschrieb eine Methode, die dem Untersucher durch Auflegen des Ohres auf die Körperoberfläche des Patienten das Abhören von Atemgeräuschen ermöglichte. Dieses Verfahren, die direkte Auskultation, floss lange Zeit in die ärztliche Praxis ein (O'Shea, 1989).

Erst im Jahre 1816 wurde von René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826), ein Verfahren entwickelt, in dem sich der Untersucher eines Holzrohres zum Abhören bediente. Er nannte diese Methode indirekte Auskultation. Das Hörrohr hatte die Eigenschaft, den Schall zu verstärken und zudem die Untersuchung für den Patient und Untersucher angenehmer zu machen (Laennec, 1819). Es wurde zum modernen Stethoskop (gr. Stethos - Brust, gr. Scopein - inspizieren) weiterentwickelt.

Die Zuverlässigkeit einer Untersuchung mit dem Stethoskop hängt von der Fähigkeit des Untersuchers ab, pathologische Geräusche wahrzunehmen, zu analysieren und in den richtigen differentialdiagnostischen Zusammenhang zu bringen.

Es wurden Methoden entwickelt, Atemgeräusche wiederholt abspielen zu können und sie zu visualisieren. Cabot und Dodge gelang dies 1925 mithilfe von Kondensatormikrofonen und eines Oszilloskops (Cabot and Dodge, 1925). Damit war die Grundlage für eine wiederholte Bewertung ein und desselben Geräuschphänomens geschaffen.

Für die Integration von Aufzeichnung, Visualisierung und Speicherung von Atemgeräuschen stellt der Computer ein geeignetes Werkzeug dar, wie Forgacs bereits in den siebziger Jahren feststellte (Forgacs, 1969).

Vor allem die Frequenzanalyse durch Fourier-Transformation (Fourier Transformation, FT) hat sich zur Darstellung von Geräuschen etabliert (Earis et al., 2000). Mit dieser Methode lassen sich akustische Signale in ihre Frequenzbestandteile aufspalten. Es entsteht hierdurch ein dreidimensionales

Spektrum. Auf der X-Achse ist die Zeit aufgetragen und auf der y-Achse die Frequenzen. Die Amplitude des Signals wird mittels unterschiedlicher Farbwerte kodiert (Siehe als Beispiel Abbildung 1 und Abbildung 2). Moderne Analyseverfahren, wie die automatische Wheezing-Detektion (Gross, 2006), greifen auf diese Methode zurück.

Massendatenspeicher und computergestützte Analyseverfahren ermöglichen die Langzeitaufzeichnung von Atemgeräuschen. Sie findet im Bereich der Diagnostik und der Therapiekontrolle eine Anwendung (Gross et al., 2007;Pasterkamp et al., 1997b).

Eine international anerkannte Nomenklatur wurde von der International Lung Sound Association (ILSA) vorgeschlagen (Cugell, 1987). Sie ermöglicht eine einheitliche Sprache bei der Beschreibung auskultatorischer Befunde.

Als eine Weiterentwicklung dieses Standards besonders im Bezug auf computergestützte Aufzeichnung und Auswertung von Atemgeräuschen hat sich der Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA)-Standard etabliert.

Basierend auf FT-Spektren beschreiben die Autoren detailliert Kategorien von Atemgeräuschen, welche das Entwickeln von Algorithmen zur Auswertung von Atemgeräuschen erleichtern (Earis et al., 2000). Diese Dissertation greift in der Methodik und Terminologie sowohl auf den ILSA- als auch den CORSA-Standard zurück, weshalb in den folgenden Zeilen die wesentlichen Begriffe der beiden Standards präsentiert werden.

1.2 Atemgeräusche

Die von der ILSA vorgeschlagene einheitliche Klassifikation der Lungengeräusche unterscheidet zwischen normalen Lungengeräuschen (Normal lung sounds) und Nebengeräuschen (Adventitious lung sounds) (Cugell, 1987).

Normale Atemgeräusche

Bei jedem Atemzug strömt Luft durch die Trachea in die Bronchien. An vielen Stellen entstehen hierbei Turbulenzen in der Luftströmung, welche ein Strömungsgeräusch erzeugen. Die Flussgeschwindigkeit nimmt ab, je tiefer die Luft in die Lunge vordringt. Ab der 15. Generation der Bronchien liegt schließlich eine laminare Strömung vor. Dies bedeutet, dass keine Luftverwirbelung mehr stattfindet und damit kein Strömungsgeräusch mehr entsteht.

An den Übergängen zwischen Luft und Lungengewebe wird der Schall gebrochen und verliert Energie. Das Lungengewebe funktioniert also als Filter, welcher hohe Frequenzanteile des Strömungsgeräusches abdämpft. Das *normale* Atemgeräusch stellt sich daher als ein atemzyklusabhängiges Rauschen mit einer Hauptfrequenz um 200-250 Hz dar (Earis et al., 2000).

Dieser dämpfende Einfluss des Lungengewebes ist weniger stark ausgeprägt, wenn man die Geräusche über der Trachea aufzeichnet. Das *tracheale* Atemgeräusch enthält daher Frequenzanteile bis zu 1000 Hz (Earis et al., 2000).

Mithilfe von Modellen versucht man die Interaktion zwischen Luftwegen, Lungenparenchym und Thoraxwand zu simulieren. Ein solches von Wodicka vorgeschlagenes Modell beschreibt das Atmungssystem als eine nicht-starre Röhre, welche am distalen Ende offen ist und sich in einer zylinderförmigen Trommel befindet. Mit Hilfe dieses Modells konnte er Atemgeräusche simulieren, welche gut mit Aufzeichnungen menschlicher Probanden übereinstimmten (Wodicka et al., 1989).

Nebengeräusche

Die ILSA-Nomenklatur unterscheidet diskontinuierliche Nebengeräusche von kontinuierlichen Nebengeräuschen. Die Nebengeräusche können bereits pathologische Zustände darstellen.

Wheezing (Giemen) ist ein kontinuierliches Nebengeräusch, das einen tonalen oder melodischen Charakter hat. Es ist meist länger als 100 Millisekunden und weist eine Grundfrequenz von mindestens 100 Hz auf.

Wenn das Lumen eines Bronchus durch eine Obstruktion verengt ist, tritt an dieser Stelle ein starker Luftstrom auf. Als Folge sinkt der intrabronchiale Druck an der Verengung. Da nunmehr der positive Gegendruck im Bronchus zum negativen intrapleuralem Druck fehlt, führt dies zum Kollabieren des Bronchus. Der Luftstrom stagniert. Dadurch, dass nun kein Fluss mehr vorhanden ist, kann sich Druck hinter der Obstruktion aufbauen, bis der intrabronchiale Druck den intrapleuralem Druck übersteigt. Es kommt zu einem Druckausgleich. Dieses Zusammenspiel von intrapleuralem Druck und Flusslimitation führt zu einem Oszillieren der elastischen Röhre. Hierdurch entsteht Wheezing (Earis et al., 2000). Es ist auf Abbildung 1 als übereinander gelagerte rote Linien in der Expiration erkennbar. Bei gleichzeitiger Spirometrie und Atemgeräuschaufzeichnung korreliert Wheezing mit dem Grad der Obstruktion (Gross et al., 2009;Pasterkamp et al., 1997a).

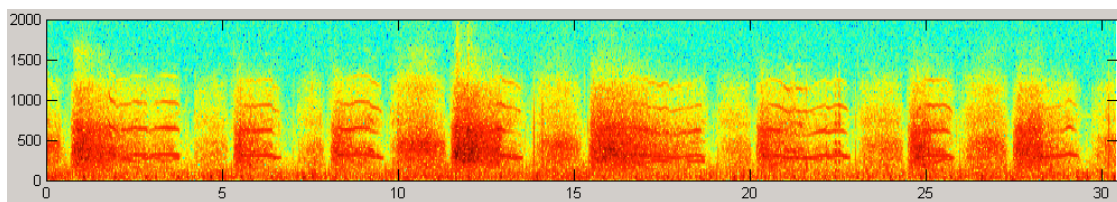


Abbildung 1: Wheezing (Trachealkanal)

Durch den gleichen Effekt entstehen auch *Rhonchi* (Brummen). Dieses kontinuierliche Nebengeräusch ist tieffrequenter und obertonreicher als Wheezing. Die Übergänge zwischen beiden Geräuschen sind jedoch fließend und noch herrscht keine allgemeingültige Abgrenzung beider Phänomene (Earis et al., 2000).

Crackles sind diskontinuierliche Atemgeräusche, welche in feine (*fine*) und grobblasige (*coarse*) Crackles unterteilt werden. Im Falle der fine Crackles geht man davon aus, dass sie durch schnelles druckbedingtes Eröffnen kleiner Luftwege entstehen. Coarse Crackles hingegen werden durch die Passage von Luft durch sekretgefüllte Bronchien erklärt (Earis et al., 2000;Pasterkamp et al., 1997b).

Husten

Husten ist ein physiologischer Reflex, dessen Aufgabe Schutz und Reinigung der Atemwege sind. Als Kardinalsymptom von Atemwegserkrankungen nimmt Husten klinisch einen hohen Stellenwert ein und wirkt sich unabhängig von der Grunderkrankung negativ auf die Lebensqualität aus (French et al., 1998;Kelsall et al., 2008;Petsios et al., 2009).

Der Hustenreflex kann als dreiphasiges motorisches Ereignis definiert werden. Am Anfang des Hustenreflexes steht die Reizung von Hustenrezeptoren. Diese befinden sich im Larynxbereich, in der Trachea und im Bronchialsystem bis zur Höhe der Segmentbronchien. Die Reizung dieser Rezeptoren führt zu einer tiefen Inspiration. Diese erste Phase des Hustenereignisses wird Inspirationsphase genannt.

In der zweiten Phase findet ein Schluss der Glottis mit intraabdomineller Druckerhöhung auf bis zu 300 mmHg gegen die geschlossene Glottis statt. Diese Phase wird daher als Glottisschlussphase bezeichnet.

Anschließend kommt es zur dritten Phase des Hustenereignisses. Die Glottis wird explosionsartig geöffnet und es strömt entlang des Druckgradienten zwischen Luftwegen und Außenluft aus. Diese Phase heißt Expirationsphase.

Beim Ausströmen der Luft entstehen hohe Flussgeschwindigkeiten in den Atemwegen. Es kommt zur Ausbildung eines „Point of Equal Pressure (PEP)“, in dem der intrabronchiale und der intrapleurale Druck gleich sind. Die Flussgeschwindigkeiten und der PEP tragen abhängig vom inspiratorischen Füllungsvolumen zur Reinigung der Atemwege von der Lungenperipherie zu den zentralen Atemwegen bei (Morice et al., 2002;Morice et al., 2007;Widdicombe, 1995).

Die drei Phasen führen auch zum charakteristischen Klangbild des Hustenereignisses: In der Inspirations- und der Expirationsphase entsteht aufgrund der starken Luftströmung ein lautes Atemgeräusch. Das Öffnen der Glottis ist als lautes Knacken hörbar. Bei der Ausformung des Hustengeräusches ist der gesamte Kehlkopfbereich, die Mundhöhle sowie die Nasennebenhöhlen beteiligt (Korpas et al., 1996). Insgesamt ist das Hustengeräusch so charakteristisch, dass das Geschlecht einer Person am Hustengeräusch korrekt bestimmt werden kann (Smith et al., 2006a).

Das Hustengeräusch hat keinen tonalen Charakter, sondern ist ein intensives Rauschsignal (noise). Im Frequenzbereich zwischen 300 und 700 Hz hat das Hustengeräusch die größte Intensität. Bei bestimmten Erkrankungen ist die Intensität gewisser Frequenzbereiche (beispielsweise um 500Hz, 700Hz und 1200Hz im Falle von Bronchitis) akzentuiert (Dawson et al., 1991;Knocikova et al., 2008;Korpas et al., 1996;Thorpe et al., 1991;Thorpe et al., 1992;Toop et al., 1989).

Auch der Länge der einzelnen Phasen der Hustenereignisse wird Bedeutung beigemessen. So untersuchte Murata zehn Patienten mit chronischer Bronchitis und zehn gesunde Probanden. Die Patienten mit chronischer Bronchitis hatten eine signifikant längere Expirationsphase und eine längere Gesamtdauer eines Hustenereignisses als die Probanden (Murata et al., 1998).

In Abbildung 2 sind mehrere Hustenereignisse erkennbar. Sie beginnen bei elf Sekunden und dauern bis ca. 22 Sekunden an.

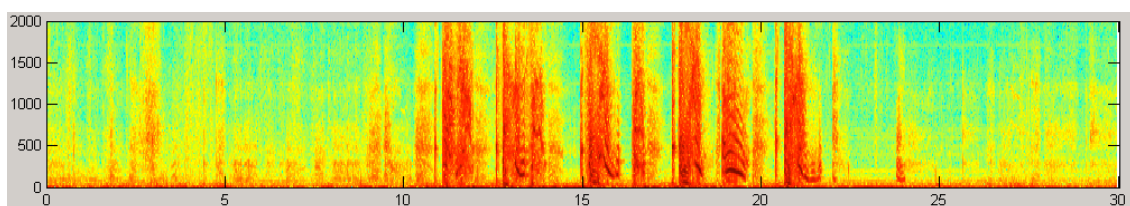


Abbildung 2: Hustenspektrogramm, aufgezeichnet mit einem Raummikrofon

Weitere Atemgeräusche

Man kann den Terminus „Atemgeräusche“ auch erweitern und Schlucken, Räuspern, sowie Schnarchen einschließen (Pasterkamp et al., 1997b). So wird die akustische Langzeitregistrierung von Schnarchgeräuschen zur Überprüfung

der Reduktion von Schnarchgeräuschen nach Gaumensegeloperationen eingesetzt (Jones et al., 2005). Auch für die Detektion von Schluckgeräuschen wurden bereits Algorithmen entwickelt und evaluiert (Moussavi and Aboofazeli, 2006). Bisher gibt es keine Studien zur akustischen Langzeitregistrierung von Räuspern.

1.3 Bewertung von Atemgeräuschen

Subjektive Auswertung von Auskultationsbefunden lässt immer einen Interpretationsspielraum zu.

Zur Überprüfung der Qualität der subjektiven Analyse durch Untersucher werden Gütekriterien psychometrischer Testverfahren herangezogen.

Hierbei wird mit der Reliabilität untersucht, inwiefern das gesuchte Merkmal zuverlässig gemessen wird oder ob die Messung in zu großem Ausmaß mit Messfehlern behaftet ist (Wirtz and Caspar, 2002). Bei Studien zur Übereinstimmung bei der Bewertung von Atemgeräuschen wird die Reliabilität durch die Übereinstimmung eines Untersuchers mit sich selbst bei wiederholter Bewertung der gleichen Geräusche gemessen (Aweida and Kelsey, 1990; Brooks et al., 1993; Brooks and Thomas, 1995; Smith et al., 2006a).

Mit Validität wird ein abgestuftes Gütekriterium bezeichnet, welche das argumentative Gewicht einer wissenschaftlichen Aussage widerspiegelt (Wirtz and Caspar, 2002). Im Bezug auf die Bewertung von Atemgeräuschen ist dies die Übereinstimmung von Untersuchern mit einem definierten, als objektiv geltenden Kriterium. In den dieser Dissertation zu Grunde liegenden Literaturstellen wurde überwiegend die Beobachterkonkordanz (Übereinstimmung von Untersuchern untereinander bzw. mit der Gruppe) als indirektes Maß der Validität verwendet. Daher wird im Folgenden der Begriff Beobachterkonkordanz statt Validität benutzt. Es folgen einige Studien, welche sich mit der Messung von Reliabilität und Beobachterkonkordanz im Bezug auf die subjektive Bewertung von Atemgeräuschen beschäftigen haben.

Nebengeräusche

H. C. Smyllie (SMYLLIE et al., 1965) führte eine Studie zu Reliabilität und Beobachterkonkordanz von Ärzten bei der klinischen Untersuchung durch. Neben inspektorischen Befunden wie gestauten Halsvenen oder Fassthorax wurden auch auskultatorische Befunde abgefragt. Als Maß der Übereinstimmung wurde der zusammen mit Armitage und Godfrey (s.u.) entwickelte „Standard deviation agreement index (SDAI)“ eingesetzt. Mithilfe dieses Maßes zeigte der Autor, dass die Beobachterkonkordanz abhängig vom bewerteten Symptom ist. Hundertprozentige Übereinstimmung wurde nicht erreicht.

In einer Studie von S. Godfrey (Godfrey et al., 1969) wurden 10 erfahrene Kliniker gebeten, 11 Patienten mit pulmonaler Grunderkrankung zu auskultieren und die akustischen Symptome zu dokumentieren. Die Übereinstimmung der Gruppe – ebenfalls an dem SDAI gemessen – lag für Wheezing bei 75%.

Von Pasterkamp wurden 1987 Beobachterkonkordanzen verschiedener Berufsgruppen (Ärzte, Krankenschwestern und Physiotherapeuten) untersucht (Pasterkamp et al., 1987a). Die Teilnehmer der Studie sollten 10 Segmente mit Atemgeräuschen, darunter 8 Segmente mit Wheezing, anhand eines Fragebogens bewerten. Die Segmente wurden von einer Kassette abgespielt. Zusätzlich wurde auf einem Oszilloskop die zum Geräusch gehörige Atemkurve dargestellt.

Es stellte sich heraus, dass im Mittel 61-68% der Segmente von den Untersuchern gleich bewertet wurden. Wurden kompliziertere Terminologien wie die ATS-Terminologie oder eine von Forgacs vorgeschlagene verwendet, sank die Übereinstimmung zwischen den Untersuchern auf 32-41%.

Pasterkamp zog die Schlussfolgerung, dass eine eindeutige Terminologie der Lungengeräusche, sowie ein standardisiertes Bewertungsschema erforderlich seien.

Ebenfalls in 1987 veröffentlichte Pasterkamp eine Studie, welche die subjektive Bewertung von Atemgeräuschen mit einer computergestützten Analyseverfahren

verglich (Pasterkamp et al., 1987b). Die Untersucherguppe hatte die gleiche Zusammensetzung wie in der vorherigen Studie.

Anhand einer dreistufigen Skala sollten die Klangbeispiele bewertet werden. Zusätzlich wurde eine Schätzung über die Dauer der Ereignisse abgegeben.

Die Übereinstimmung zwischen den Untersucherguppen wurde als Mittelwert von Kappa-Werten (s. 3.5 Statistische Methoden) angegeben. Es ergaben sich je nach Berufsgruppe für die Reliabilität Werte zwischen $k = 0,43$ und $k = 0,51$ bzw. für die Beobachterkonkordanz Werte zwischen $k = 0,36$ und $k = 0,43$.

D. Brooks führte 1993 eine Studie durch, welche pneumologisch tätige („specialised“) Physiotherapeuten hinsichtlich ihrer Übereinstimmung bei der Erkennung von Geräuschphänomenen untersucht (Brooks et al., 1993). Es wurden wiederholt Geräuschphänomene von Kassette, die bewertet werden sollten. Die 26 Teilnehmer zeigten eine Beobachterkonkordanz von $k = 0,26$.

Die Autorin verglich ihre Studie mit der ihrer Kollegin D. Aweida (Aweida and Kelsey, 1990), welche mit der gleichen Methodik in 1990 27 Physiotherapeuten untersucht hatte. Diese Versuchspersonen waren nicht in der Pneumologie tätig („non-specialised“) und zeigten eine Übereinstimmung von $k = 0,26$. Beim Vergleich beider Gruppen fand die Autorin keine signifikanten Unterschiede.

In 1995 wurde wiederum von D. Brooks eine der zahlenmäßig umfangreichsten Studien zu diesem Thema (Brooks and Thomas, 1995) veröffentlicht: Sie teilte 57 Physiotherapeuten nach deren Berufserfahrung in vier Gruppen ein. Aus dieser Grundgesamtheit wurden sechzehn Untersucher ausgelost, so dass in der folgenden Untersuchung von Patienten jeweils ein Vertreter einer Gruppe auskultieren konnte. Es wurden modifizierte Lehrstethoskope mit vier Paar Oliven verwendet. Für den Parameter Wheezing ergab sich eine anhand der Kappa-Statistik angegebene mittlere Übereinstimmung zwischen $k = 0,18$ und $k = 0,52$.

Eine andere Studie (Elphick et al., 2004) bedient sich computergestützter Analyse von Lungengeräuschen mittels eines speziellen Programms (RALE Software). Zwei Untersucher auskultierten 102 Säuglinge mit und ohne bronchiale Obstruktion. Die zwei Untersucher zeigten untereinander eine Übereinstimmung von $k = 0,24$.

Unter standardisierter Atmung wurde von unserer Arbeitsgruppe bereits die Übereinstimmung zwischen Untersuchern bei der Bestimmung einer Wheezingrate ermittelt. Fünf Ärzte erlernten anhand eines Lernsets die Methode und bewerteten anschließend in zwei Testdurchläufen 67 Lungengeräuschaufzeichnungen (Kurzzeitmessungen am Tage bei standardisierter Atmung). Sie bewerteten den Parameter Wheezing unter Verwendung einer Skaleneinteilung von 1-7 zur Einschätzung des Schweregrades (Benz, 2008).

Die Übereinstimmung der Untersucher untereinander, gemessen anhand der Rangkorrelation nach Brown-Spearman (Spearman's Rho), reichte von $r = 0,868$ bis $r = 0,952$. Die Übereinstimmung der Untersucher mit sich selbst im zweiten Testdurchlauf lag zwischen $r = 0,857$ und $r = 0,976$.

Hierbei fiel auf, dass wenn Differenzen zwischen Untersuchern auftraten, diese sich in 95,5% dieser Fälle nur um einen Punkt oder weniger auf der Siebener-Skala unterschieden.

Hustengeräusche

Anerkannte Bewertungsverfahren für die Bewertung von Hustengeräuschen sind die Analyse von Videoaufzeichnungen, aber auch die subjektive akustische Analyse (Smith et al., 2006c). Neben der Anzahl von Hustenereignissen pro Zeiteinheit (Frequenz) hat sich die Hustenrate (mit Husten verbrachte Zeit pro Zeiteinheit) als Messparameter bei Langzeitmessungen etabliert (Kelsall et al., 2008; Smith et al., 2006b; Vigel et al., 2010).

Jaclyn A. Smith untersuchte 2006 erstmalig die Terminologie, welche von Mitarbeitern des Gesundheitswesens zur Beschreibung von Hustengeräuschen verwendet wird (Smith et al., 2006a). Die 53 Teilnehmer der Studie sollten neun Aufnahmen von Hustenbeispielen mit eigenen Worten beschreiben. Im Wesentlichen konnten die von den Untersuchern verwendeten Adjektive vier Kategorien zugeordnet werden: Geschlecht des Patienten, schleimassoziiert (cough with mucus), nicht schleimassoziiert (cough without mucus), sowie wheezing-assoziiert (cough with wheezing). Die Autorin errechnete für wheezing-assoziierten Husten eine absolute Übereinstimmung von 39,3% und bei der Unterscheidung zwischen trockenem und feuchtem Husten eine Übereinstimmung von 76,1%.

Von A. B. Chang wurde 2005 eine Studie durchgeführt (Chang et al., 2005), in welcher die Autorin digitale Aufzeichnungen von Husten mit bronchoskopischen Befunden bei Kindern vergleicht. Es wurde der Parameter trockener/feuchter Husten, sowie bellender Husten untersucht. Beim erstgenannten Parameter wurde eine Beobachterkonkordanz von $k = 0,88$, sowie eine Reliabilität von $k = 1$ gefunden. Der zweite Parameter wies eine Beobachterkonkordanz und Reliabilität von $k = 0,79$ auf.

Vigel et al führten 2010 eine Untersuchung mit einem tragbaren Aufzeichnungsgerät für die akustische Erfassung von Husten durch (Vigel et al., 2010). Der Autor validierte einen Algorithmus zur Detektion von Husten bei gesunden Probanden anhand der subjektiven Bewertung zweier Experten. Er errechnete eine hohe Sensitivität (0,9) und Spezifität (0,96-0,98) für den Algorithmus.

Ende 2007 befasste sich eine ERS Task Force mit der Bewertung von Hustengeräuschen (Morice et al., 2007). In dieser Leitlinie wurde festgestellt, dass keine Messmethode momentan der Goldstandard ist, und dass jede wissenschaftliche Publikation zum Thema Husten die bei der Bewertung verwendete Definition von Husten angeben sollte.

Standardisierte Bewertung

Zuvor veröffentlichte Studien zur Bewertung von Atemgeräuschen und Hustengeräuschen enthielten Hinweise darauf, dass sowohl Lehrveranstaltungen als auch standardisierte Fragebögen einen positiven Effekt auf die Beobachterkonkordanz und Reliabilität der Auswertung hatten.

Im Rahmen einer Pilotstudie zu dieser Dissertation konnten wir ein standardisiertes Bewertungsschema erstmals bei nächtlichen Langzeitmessungen und Hustengeräuschen erstellen und testen (Koch et al., 2007). Es wurden fünf Untersucher in der Benutzung des Schemas unterwiesen. Diese bewerteten dann insgesamt 36 Klangbeispiele anhand der Parameter Anzahl der Hustenereignisse, Gesamtdauer der Hustenereignisse, Trockener / Feuchter Husten und obstruktive Nebengeräusche.

Die Untersucher zeigten eine gute Reliabilität (Anzahl der Hustenereignisse 92%, Dauer der Hustenereignisse 88%; Trockener/Feuchter Husten 87%, Obstruktive Nebengeräusche 93%). Die Beobachterkonkordanz lag für die Parameter wie folgt: Anzahl der Hustenereignisse 92%, Dauer der Hustenereignisse 86%, Trockener/Feuchter Husten 73% und obstruktive Geräusche 86% .

1.4 Nächtlicher Symptome bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

Husten und Wheezing sind charakteristische Symptome obstruktiver Atemwegserkrankungen. Nachts sind diese Symptome klinisch schwer zu erfassen. Vom Patienten ausgefüllte Symptomfragebögen über nächtliche Symptome sind sehr unzuverlässig (Chang et al., 1998; Falconer et al., 1993).

Mithilfe moderner Messmethoden sind akustische Symptome objektiv auch während des Schlafs erfassbar. Mit dem Lung sound Monitoring ist es möglich, spontanen Husten und Wheezing simultan in diesem ansonsten schwer zugänglichen Zeitfenster aufzuzeichnen (Gross et al., 2007).

Somit ist die Aufzeichnung nächtlicher Symptome ein wichtiges Anwendungsgebiet des Lung Sound Monitoring. Im Folgenden werden die pathophysiologischen Zusammenhänge nächtlicher Symptome zu obstruktiven Atemwegserkrankungen beschrieben und wichtige Nebenerkrankungen vorgestellt.

Obstruktive Atemwegserkrankungen

Die chronisch obstruktive Bronchitis (Chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ist durch Flusslimitation und einem weiten Spektrum an pathologischen Veränderungen der Lunge und signifikante extrapulmonale Effekte gekennzeichnet. Des weiteren spielen Komorbiditäten, welche auf individueller Ebene den Verlauf der Erkrankung verschlimmern können, eine wichtige Rolle (Rabe et al., 2007). Europaweit wird die Prävalenz der Erkrankung auf 10% geschätzt (Pauwels et al., 2001).

Asthma Bronchiale ist eine chronisch entzündliche Atemwegserkrankung. Sie ist durch anfallsweise auftretende Atemnot, reversible bronchiale Obstruktion und Hyperreagibilität der Bronchien gekennzeichnet. In Deutschland wird die Prävalenz der Erkrankung bei Kindern mit 6,9% angegeben (Masoli et al., 2004).

Beide Erkrankungen unterliegen einer zirkadianen Rhythmik, welche Einfluss auf den Grad der Obstruktion während der Nacht haben.

So konnte Turner-Warwick in einer Studie mit 7600 Asthmatikern zeigen, dass 94% der Erkrankten den Schlaf beeinträchtigende Symptome angaben (Turner-Warwick, 1988). Atemnot tritt am häufigsten zwischen 4 und 5 Uhr morgens auf (Dethlefsen and Repges, 1985). Zu dieser Zeit geschehen auch die meisten Todesfälle durch Asthma Bronchiale (Robertson et al., 1990).

Durch ein Zusammenspiel aus zirkadianen (24-Stunden-Rhythmen) und schlafassoziierten Einflüssen kommt es zu einer progressiven Verkleinerung der Bronchiallumina während der Nacht (Martin and Banks-Schlegel, 1998;Silkoff and Martin, 1998).

In einigen Fällen ist Husten das einzige Symptom eines Asthma Bronchiale. Man spricht dann von Cough Variant Asthma (CVA) (Abouzgheib et al., 2007;Dicpinigaitis, 2006).

Eine Studie von Urkin et al. untersuchte das Vorkommen von nächtlichem Husten bei Kindern mit Wheezing. Die simultane Aufzeichnung von Husten und Wheezing erfolgte nicht, sondern Wheezing wurde klinisch diagnostiziert und anhand dessen wurden die Kinder in zwei Gruppen (Wheezing, non-wheezing) eingeteilt. Die Wheezing-Gruppe hustete während der Messzeit signifikant länger ($124,19s \pm 112,34s$) als die non-wheezing Gruppe ($51,22s \pm 47,39s$) (Urkin et al., 2008).

Unabhängig von der Ursache kann die Entzündung der Atemwege sowohl Hustenrezeptoren als auch die Bronchialmuskulatur reizen, was erklärt, weshalb die Symptome auch simultan auftreten können (Chang, 1999).

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Astma bronchiale eine Komorbidität mit der gastro-ösophageale Refluxerkrankung und der chronischen Rhinosinusitis aufweist (Morice, 2002;Morice, 2004).

In einer von Palombini et al. (Palombini et al., 1999) veröffentlichten Studie wurden bei Patienten mit chronischem Husten neben Asthma die Gastro-Ösophageale Refluxerkrankung (engl. Gastro-esophageal reflux disease, GERD) und das Upper Airway Cough Syndrome (UACS) im Rahmen einer Rhinosinusitis als Ursache des Hustens gefunden. Nach Therapie der Grunderkrankung besserte sich der Husten. Der Autor prägte den Begriff „The pathogenic triad of chronic persisting cough“.

Es wurden Erklärungsmodelle entwickelt, inwiefern ein bestehendes Asthma Bronchiale mit seinen Symptomen durch GERD und Rhinosinusitis beeinflusst werden kann. Im Folgenden wird näher auf diese beiden Erkrankungen eingegangen.

Die Gastro-Ösophageale Refluxerkrankung (GERD)

Neben den klassischen Symptomen wie saurem Aufstoßen und Sodbrennen (Riemann, 2003) kann die Gastro-Ösophageale Refluxerkrankung auch pulmonale Symptome auslösen. Es konnte bereits bei Patienten mit GERD gezeigt werden, dass nachts pulmonale Symptome auftreten (Kleemann et al., 2007).

Durch den Rückfluss von saurem oder alkalischem Mageninhalt kommt es zu Entzündungen im Larynx- und Pharynxbereich. Mikroaspiration von Magensäure führt zu einer direkten entzündlichen Reaktion der Atemwege, Bronchospasmus und Hypersekretion (Harding et al., 1999).

Die Atemwege von Kindern mit Asthma Bronchiale reagieren nachts stärker auf rückfließende Magensäure mit bronchialer Obstruktion (Davis et al., 1983). Bei Kindern tritt Asthma und GERD mit einer Koinzidenz von 60% bis 80% auf (Scarupa et al., 2005).

Im Allgemeinen gelten Patienten mit Asthma Bronchiale und zusätzlicher Refluxerkrankung als schwierig therapierbar (Makino et al., 2005).

Rhinosinusitis und das Upper Airway Cough Syndrome (UACS)

Analog zum sauren Reflux kann auch Sekret aus der Nase den Rachen herabtropfen. Im Bereich des Kehlkopfes kann das Sekret direkt eine Entzündung induzieren und so auch pharyngeale Rezeptoren reizen. Diese lösen über pharyngobronchiale Reflexbögen Bronchokonstriktion, Modulation der Hustenrezeptorsensibilität, sowie neurogene Entzündung in der Bronchialschleimhaut aus (Nolte and Berger, 1983). Dieses Phänomen wird als UACS, Upper Airway Cough Syndrome, bezeichnet.

UACS ist keine isoliert auftretende Erscheinung, sondern ein klinischer Symptomkomplex (Pratter, 2006), welcher lageabhängig und vor allem nachts

auftritt. Er äußert sich durch Bronchokonstriktion, Globusgefühl, chronisch persistierendem Husten (CPH), sowie dem Gefühl, dass Flüssigkeit den Rachen hinabrinnt. Die Ursache des UACS liegt zumeist in einer Erkrankung der oberen Atemwege, wie beispielsweise der Rhinosinusitis (Kaliner et al., 1997).

Bort et al konnten nachweisen, dass Patienten mit Rhinosinusitis nachts akustische Symptome wie Husten und Wheezing aufweisen (Bort et al., 2006;Bort et al., 2007).

Viele asthmatische Patienten weisen pathologisch veränderte Sinus auf. So zeigt eine Studie, dass 50% der asthmatischen Kinder endoskopisch Spuren einer Rhinosinusitis aufweisen. An Rhinitis leiden 40-60% der Patienten mit Asthma Bronchiale (Kaliner et al., 1997;Tosca et al., 2001).

Nächtlicher Husten und Wheezing sind also Ausdruck einer Reizung von Hustenrezeptoren, Schleimhautirritation und Bronchokonstriktion. Sie sind akustisch erfassbar.

2. Problemstellung und Lösungsansätze

Die nächtliche akustische Langzeitregistrierung von Atemgeräuschen ermöglicht es, klinisch wichtige Symptome wie Husten und obstruktive Geräuschereignisse in diesem ansonsten schwer erfassbaren Zeitraum zu messen. Die Messungen werden anhand eines standardisierten Bewertungsschemas analysiert.

Das Ziel dieser Dissertation ist, Parameter für die Bewertung von Lung Sound Monitoring - Messungen zu evaluieren, sowie das Bewertungsschema weiterzuentwickeln. Dabei werden folgende Problemstellungen bearbeitet:

1. Reliabilität und Beobachterkonkordanz der Parameter

Bisherige Studien untersuchten das Auftreten von akustisch erfassbaren Symptomen am wachen Patienten. Hierfür wurden meist Daten aus Kurzzeitmessungen verwendet. Eine gleichzeitige Untersuchung von spontanem Husten und Wheezing erfolgte bislang nicht.

Daher prüft die vorliegende Studie, ob Untersucher eine zuverlässige audiovisuelle Beurteilung von Daten aus nächtlichen Langzeitmessungen von Atemgeräuschen zuverlässig durchführen können.

Als Maß der Güte der Bewertung werden anhand psychometrischer Testverfahren die Reliabilität (Übereinstimmung der Untersucher mit sich selbst bei wiederholter Bewertung) und Beobachterkonkordanz (Übereinstimmung der Untersucher miteinander) für die Parameter des Bewertungsschemas (Siehe 3.4 Parameter) ermittelt.

2. Korrelation von Hustendauer und Anzahl der Hustenereignisse

In den Literaturstellen und unserer Pilotstudie gab es Hinweise darauf, dass sich die Anzahl der Hustenereignisse in der Dauer der Hustenereignisse hinreichend widerspiegelt. Bei der Auswertung von nächtlichen Messungen von Lungengeräuschen fiel auf, dass es länger dauert, Hustenereignisse zu zählen, als einen Zeitbereich zu markieren. Es wird daher die Hypothese überprüft, ob diese beiden Parameter auch bei unserer Messmethode in einem linearen Zusammenhang stehen und somit die Dauer der Hustenereignisse anstelle der

Anzahl der Hustenereignisse als Parameter bei der Bewertung nächtlichen Hustens verwendet werden kann. Dies würde die Auswertung beschleunigen.

3. Weiterentwicklung des standardisierten Bewertungsschemas

Wir konnten bereits aus den Vorstudien wichtige Informationen über die verwendeten Parameter gewinnen und streben mithilfe der vorliegenden Studie an, das Bewertungsschema weiter zu verbessern und zu standardisieren. Vor allem Parameter entfernt werden, welche eine schlechte Reliabilität und Beobachterkonkordanz aufweisen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Untersuchungskollektiv

Alle Messdaten wurden der Marburg Respiratory Sounds Database (Baran et al., 2002; Gross et al., 2003) (MARS) entnommen. In dieser werden alle nächtlichen Langzeitmessungen von Atemgeräuschen der Arbeitsgruppe gespeichert. Folgende Ausschlusskriterien wurden vorab für das Untersuchungskollektiv festgelegt:

- andere Lungenerkrankungen, wie Lungenemphysem oder Pneumonie
- systemische Erkrankungen, z.B. Sarkoidose
- neoplastische Geschehen in den Atemwegen oder der Lunge
- sonstige metastasierende, intra- oder extrathorakal gelegene Tumore
- inspiratorischer Stridor der extrathorakalen Luftwege aufgrund von Fremdkörperaspiration, Glottisödem oder größeren Schilddrüsenstrumata.

3.2 Methoden

Nächtliche Langzeitregistrierung von Atemgeräuschen (Lung sound monitoring)

Die nächtlichen Atemgeräusche werden über luftgekoppelte Mikrophone aufgenommen, welche an drei standardisierten Positionen auf der Thoraxwand (über der Trachea, sowie über dem 7.ICR links und rechts am Rücken) befestigt werden. Außengeräusche werden über ein von der Körperoberfläche abgewandtes Mikrophon registriert (Gross et al., 2007).

Die analogen Signale werden gefiltert, digitalisiert und schließlich in der MARS-Datenbank gespeichert.

Standardisierte Bewertung von Atemgeräuschen

Die Auswertungssoftware stellt auf einer interaktiven Benutzeroberfläche Spektrogramme für alle vier Aufzeichnungskanäle dar. In diesen lassen sich Teilbereiche markieren und beliebig oft anhören. Mit dieser interaktiven

Benutzeroberfläche erfolgte die standardisierte Bewertung der in der Studie verwendeten Messsegmente.

Das zur Bewertung verwendete standardisierte Bewertungsschema (Koch et al., 2007) findet sich im Anhang unter Tabelle 11.

3.3 Studiendesign

Aus der MARS Datenbank wurden von neun Patienten jeweils vier Segmente der Messnacht entnommen. Hieraus ergaben sich 36 Segmente, von denen etwa die Hälfte Wheezing und Husten enthielten. Anhand von computergenerierten Zufallszahlen wurden die Segmente in zwei Testsets randomisiert. Die Bewertung der Testsets erfolgte im Abstand von zwei Wochen.

Nachdem alle Untersucher beide Testsets bewertet hatten, bewerteten alle Untersucher gemeinsam Testset 2. Diese „Consensus-Bewertung“ diente zur Berechnung der Korrelationen zwischen Hustenzeit und Hustenzahl. Sie wurde vor der statistischen Analyse durchgeführt.

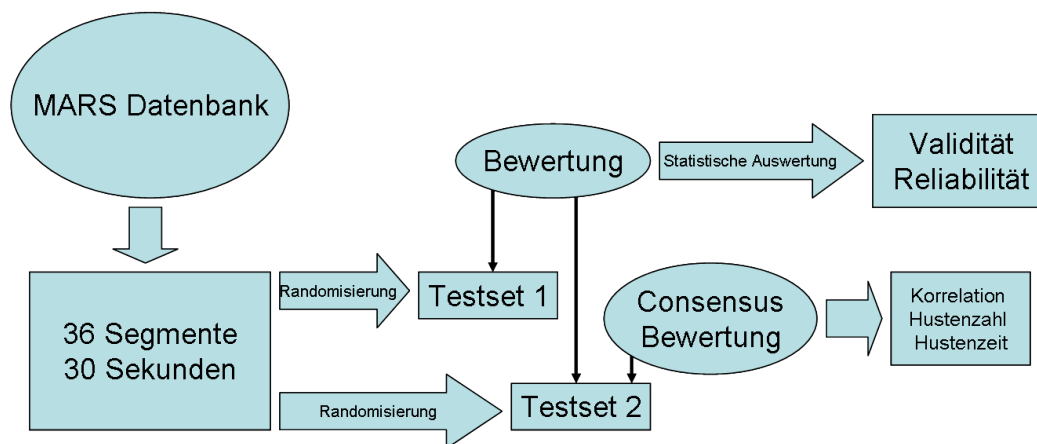


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns

3.4 Parameter

Wheezingrate

Bei der Bewertung der Wheezingrate wird jeweils Anfang und Ende eines Wheezingereignisses markiert. Die Dauer der so markierten Zeitsegmente wird aufsummiert und zur Gesamtzeit des Segmentes (30 Sekunden) ins Verhältnis gesetzt (Wheezing Time, t_W / Total Time, t_{Tot}). Aus dieser Rechnung ergibt sich ein Prozentwert, der dann auf eine Siebener-Skala übertragen wird.

Wheezing Rate (WR)	1	kein Wheezing
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)

Tabelle 1: Wheezing Rate (Auszug aus dem Bewertungsschema)

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich ist, entspricht die Bewertung „7“ einer Wheezing-Rate von 40% (12s / 30s).

Wir haben diesen Parameter bereits mehrfach angewendet (Gross et al., 2007;Koehler et al., 2003;Koehler et al., 2005).

Hustenparameter (Hustenzahl, Hustenrate, Hustenart)

Die *Hustenzahl* beschreibt die absolute Zahl der Hustenereignisse pro Segment. Analog zur Wheezingrate ist die *Hustenrate* das Verhältnis von mit Husten verbrachter Zeit (coughing time, t_{Cough}) zur Gesamtzeit (t_{Tot}) in einem 30s-Fenster. Es wird der Zeitanteil markiert, in dem der Patient mit Husten auf einen Reiz reagiert. Nur wenn zwei Hustenepisoden durch eine komplette Ein-

und Ausatmung unterbrochen werden, markiert man sie als separate Hustenereignisse.

Anhand akustischer Kriterien (Länge, diskontinuierliche schleimassoziierte Geräusche in der Trachea, Pfeifende Komponente) sollen die Untersucher zudem einschätzen, ob ein trockenes (nicht-schleimassoziiertes), feuchtes (schleimassoziiertes) Hustengeräusch vorliegt oder ob sie sich unsicher sind. Dieser Parameter wird *Hustenart* genannt.

3.5 Statistische Methoden

Die statistische Datenanalyse wurde mit SPSS ® 12, sowie Microsoft Excel ® für Windows ® durchgeführt. Es folgt eine Aufzählung der angewandten statistischen Methoden und eine Klärung der wichtigsten Begriffe.

Reliabilität und Beobachterkonkordanz

Zur Definition von Reliabilität und Beobachterkonkordanz, siehe 1.3 Bewertung von .

Für die Berechnung der Reliabilität wurden die Aussagen des Untersuchers im ersten Bewertungsdurchlauf mit dessen Aussagen im zweiten Durchlauf verglichen. Je besser ein Untersucher mit sich selbst übereinstimmt, desto höher ist die Reliabilität.

In dieser Dissertation wird die in Anlehnung vorangegangener Studien ebenfalls die Beobachterkonkordanz als indirektes Maß der Validität verwendet. Je weniger die Untersucher untereinander übereinstimmen, desto niedriger die Konkordanz.

In beiden Fällen – Reliabilität und Beobachterkonkordanz – wurde jeweils der Mittelwert aller Paarbildungen bezogen auf einen Parameter gebildet.

Als Übereinstimmungsmaße werden der Spearman-Brown-Koeffizient und Cohens Kappa verwendet.

Spearman-Brown-Koeffizient (Spearman's Rho, r)

Der Spearman-Brown-Koeffizient eignet sich als Übereinstimmungsmaß bei ordinal verteilten Daten (z.B. 1 = kein Wheezing, 7 = sehr viel Wheezing). Er kann einen Wert von -1 (antiproportionale Korrelation) über 0 (keine Korrelation) bis +1 (proportionale Korrelation) annehmen.

Die Interpretation von Korrelationskoeffizienten hängt sehr stark von der Fragestellung ab. So kann bei der Untersuchung von experimentellen Daten bzw. der Hypothesenbildung eine kleine Effektstärke bereits ein relevanter Hinweis sein, während bei der Überprüfung etablierter Parameter sicherlich härtere Kriterien und somit größere Effektstärken vonnöten sind. Je näher eine Effektstärke an der eins liegt, desto höher ist die Effektstärke und somit die Aussagekraft. Je näher er an der null liegt, desto schlechter ist die Übereinstimmung.

Für den Spearman-Brown-Koeffizienten gilt, dass Effektstärken über 0,5 als groß bezeichnet werden können (Cohen, 1988).

Cohens Kappa (k)

Cohens Kappa ist ein Maß für die absolute Übereinstimmung zwischen zwei Untersuchern bei nominal verteilten Daten (z.B. 1=trocken, 2=feucht, 3=unklar). Für seine Berechnung wird die Anzahl der Übereinstimmungen zweier Untersucher zur erwarteten Übereinstimmung (a-priori-Wahrscheinlichkeit) in Beziehung gesetzt. Der Koeffizient nähert sich dem Wert eins, wenn zwei Untersucher überzufällig häufig miteinander übereinstimmen. Werte kleiner null signalisieren eine nur zufällige Übereinstimmung (Kundel and Polansky, 2003). Er kann auch Werte über eins annehmen, was aber nicht einer größeren Übereinstimmung entspricht, sondern auf seiner Berechnung beruht. Der Kappa-Koeffizient gilt bei Werten über 0,75 als sehr gut (Fleiss and Cohen, 1973) bzw. als Hinweis auf eine beachtliche (substantial) Übereinstimmung (Landis and Koch, 1977) und bei Werten zwischen 0,6 und 0,75 als gut.

Fisher-(Z)-Transformation

Die beiden oben genannten Koeffizienten entsprechen nicht einer Gaußschen Normalverteilung, sondern sind rechts schief verteilt. Dies bedeutet, dass sie zu positiven Werten tendieren. Damit die Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung überhaupt anwendbar ist, bedarf es zuvor einer Überführung der Koeffizienten in eine Normalverteilung. Für diesen Zweck wird die Z-Transformation nach Fisher eingesetzt. Der errechnete Mittelwert wird über die Umkehrung der Z-Transformation (Inverse Z-Transformation) wieder in einen Koeffizienten umgewandelt.

Pearson-Koeffizient

Zur Prüfung der zweiten Fragestellung, also der Korrelation zwischen Hustenereignisse und Hustenrate, wurde der Pearson-Test herangezogen. Er dient als Maß der Stärke und Richtung eines linearen Zusammenhangs bei intervallskalierten Daten.

4. Ergebnisse

4.1 Deskriptive Statistik

Teilnehmer

Insgesamt nahmen acht Untersucher an der Studie teil. Es handelte sich um medizinisch geschultes Personal (Mitglieder der Arbeitsgruppe). Die Teilnehmer hatten unterschiedliche Vorerfahrung in der Anwendung der Auswertungsmethode.

Patienten

Es wurden 36 Segmente zur Bewertung vorgelegt. Sie stammten aus nächtlichen Aufzeichnungen von Lungengeräuschen bei zwei Frauen und sieben Männern. Die häufigste Indikation zur Nachtmessung waren Lungenerkrankungen mit obstruktiver Komponente. Im Median waren die Patienten 55 (10-77) Jahre alt. Der BMI betrug im Median 26,95 (16,44-31,75) kg/m². Detaillierte Angaben zu den Patienten befinden sich im Anhang (Tabelle 12).

4.2 Statistische Datenanalyse: Wheezingrate

Häufigkeitsverteilung der Bewertung

In Tabelle 2 (s.u.) sind alle 36 Segmente des Testsets aufgeführt. Den jeweiligen Segmenten zugeordnet ist der prozentuale Anteil an Untersuchern, die Wheezing im entsprechenden Segment festgestellt haben. Während des zweiten Bewertungsdurchgangs wurden in 23 von 36 Fällen übereinstimmend das Vorhandensein bzw. die Abwesenheit von Wheezing erkannt.

Segment Nummer	1. Bewertungsdurchgang Anteil Untersucher, der Wheezing erkannte (in Prozent)	2. Bewertungsdurchgang Anteil Untersucher, der Wheezing erkannte (in Prozent)
1	75	75
2	100	100
3	0	0
4	100	100
5	100	100
6	100	100
7	100	100
8	100	100
9	25	25
10	0	0
11	12,5	25
12	0	0
13	25	25
14	12,5	12,5
15	12,5	12,5
16	37,5	50

17	12,5	0
18	0	0
19	12,5	12,5
20	0	0
21	12,5	0
22	0	0
23	87,5	87,5
24	0	0
25	0	0
26	0	0
27	0	0
28	0	0
29	25	50
30	75	75
31	25	12,5
32	37,5	62,5
33	100	100
34	75	100
35	87,5	100
36	100	100

Tabelle 2: Verteilung der Bewertung (Wheezingrate).

Häufigkeitsverteilung der Differenzwerte

Da der Parameter Wheezing Rate auf einer Siebener-Skala abgebildet wird, ist die Untersuchung von Abweichungen (Differenzen) interessant. Es wurde daher bei jedem Untersucher die absolute Differenz zwischen dessen ersten und zweiten Bewertungsdurchgang errechnet. Um das Vorgehen zu illustrieren, ist in Abbildung 4 die Paarbildung Untersucher 8 im ersten Bewertungsdurchgang mit sich selbst im zweiten Bewertungsdurchgang abgebildet.

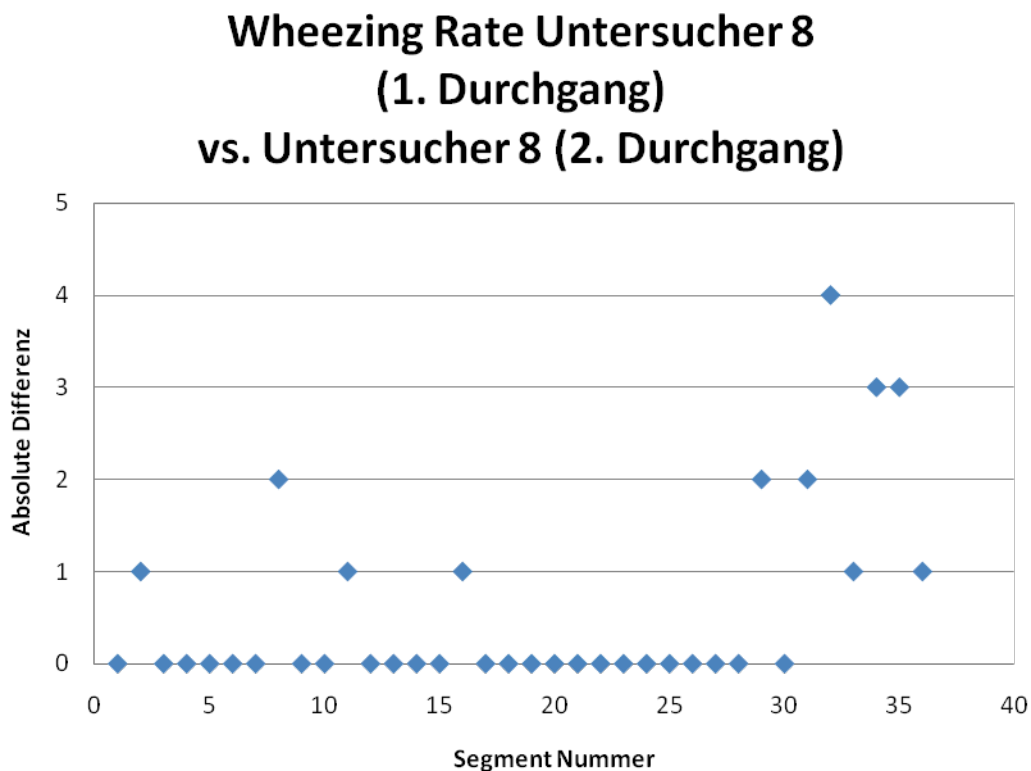


Abbildung 4: Abweichung bei wiederholter Bewertung der Wheezingrate

Wenn jeder Untersucher mit sich selbst im zweiten Durchgang ein Paar bildet, ergeben sich bei 36 Segmenten $8 \cdot 36 = 288$ mögliche Differenzwerte.

Differenz auf der siebener-Skala	Vorkommen der Differenz in Prozent , Parameter Wheezing Rate, n=288
0	76,39
1	15,97
>1; <=2	2,78
>2; <=3	3,47
>3	1,39

Tabelle 3: Alle Abweichungen bei wiederholter Bewertung der Wheezingrate

Wie in Tabelle 3 aufgeführt ist, so zeigen die Untersucher in 76,39% aller Bewertungen eine absolute Übereinstimmung mit sich selbst im zweiten Durchgang. Wenn man eine geringe Abweichung (ein Punkt auf der siebener-Skala) mit einrechnet, so herrschte in 92,36% der Fälle Übereinstimmung.

Dann wurde die absolute Differenz zwischen allen möglichen Paarbildungen der Untersucher untereinander für den ersten Bewertungsdurchgang ermittelt. Die Paarbildung Untersucher 7 mit Untersucher 8 ist in Abbildung 5 aufgeführt.

Wheezing Rate Untersucher 7 vs. U. 8

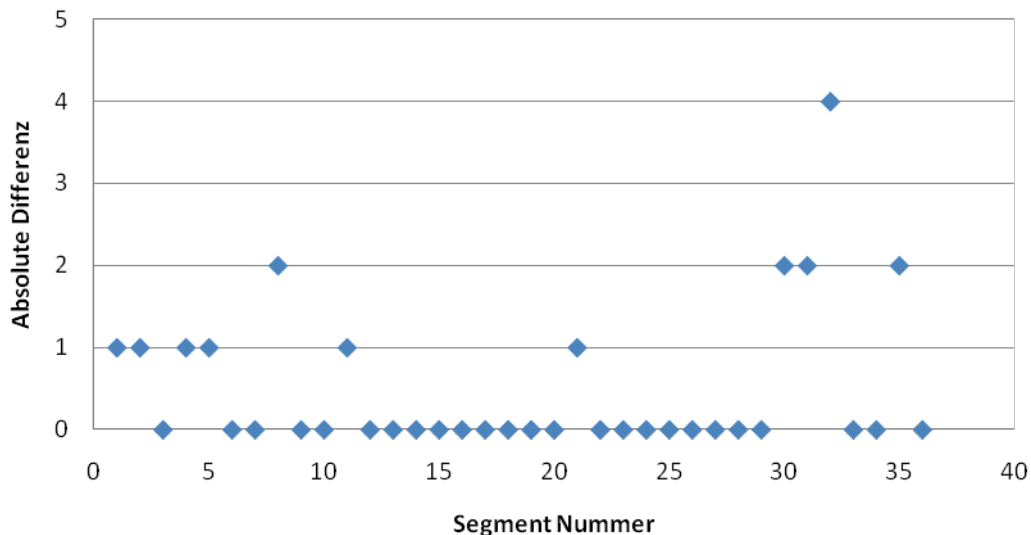


Abbildung 5: Abweichung bei der Bewertung der Wheezingrate

Bei der Paarbildung zwischen acht Untersuchern ergaben sich für ein Testset insgesamt 28 Paarungen, was im Bezug auf 36 Segmente 1008 Differenzwerten entspricht.

Differenz auf der Siebener-Skala	Vorkommen der Differenz in Prozent (n = 1008; Parameter Wheezing Rate)
0	66,17
1	19,44
>1 ; <= 2	6,65
>2; <= 3	3,97
>3	3,77

Tabelle 4: Alle Abweichungen bei der Bewertung der Wheezingrate

Nach der Berechnung in Tabelle 4 herrscht also in 66,17% aller Paarbildungen der Bewertungen absolute Übereinstimmung. Keine oder nur minimale Differenz (kleiner gleich einem Punkt Abweichung auf der Siebener-Skala) kommt in 85,62 % der Fälle vor.

Reliabilität und Beobachterkonkordanz

Nach dem gleichen Vorgehen der Paarbildung zwischen Untersuchern wurden die Reliabilität, sowie die Beobachterkonkordanz für beide Bewertungsdurchgänge errechnet. Für alle Paarbildungen zwischen den Untersuchern wird auf den Anhang (s. Anhang 7.4 Tabellen Reliabilität und Beobachterkonkordanz) verwiesen. Alle einzelnen Korrelationen bei dem Parameter Wheezingrate waren signifikant auf dem Niveau $p < 0,001$.

In Tabelle 5 sind die Ergebnisse der Studie für den Parameter Wheezingrate aufgeführt. Sie gibt den Durchschnittswert des Spearmans Rho – Koeffizienten für die möglichen Paarbildungen zwischen den Untersuchern wieder.

Parameter	Kriterium	Mittelwert (Spearman r)
Wheezingrate	Reliabilität	0,858
	Beobachterkonkordanz (Erster Bewertungsdurchgang)	0,747
	Beobachterkonkordanz (Zweiter Bewertungsdurchgang)	0,830

Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten des Parameters Wheezingrate

4.3 Statistische Datenanalyse: Hustenparameter

Häufigkeitsverteilung der Bewertung

Es wurden die drei Parameter Hustenrate, Hustenart und Hustenzahl untersucht.

Bei den Parametern Hustenrate und Hustenzahl wurde in fast allen Fällen eine übereinstimmende Bewertung abgegeben. Der Parameter Hustenart wurde bei 18 von 36 Segmenten mit absoluter Übereinstimmung bewertet. Bei 108 von 288 Bewertungen (37,85% aller abgegebenen Bewertungen) wählten die Untersucher die Kategorie „unklar“ bei der Art des Hustens. Die Tabellen zu dieser Berechnung finden sich im Anhang (Siehe Tabelle 13 bis Tabelle 15).

Häufigkeitsverteilung der Differenzwerte

Analog zur Wheezingrate wurden bei den Parametern Hustenzahl und Hustenrate die absolute Differenz der Untersucher mit sich selbst im zweiten Bewertungsdurchgang (Tabelle 6), sowie die absolute Differenz der Untersucher untereinander während des ersten Bewertungsdurchgangs (siehe Tabelle 7) analysiert.

Differenz auf der siebener-Skala	Vorkommen der Differenz in Prozent , Parameter Hustenrate (n=288)	Vorkommen der Differenz in Prozent , Parameter Hustenzahl (n=288)
0	84,72	83,33
1	12,85	11,46
>1; <=2	1,39	2,78
>2; <=3	0,35	1,04
>3	0,69	1,39

Tabelle 6: Alle Abweichungen bei wiederholter Bewertung von Husten

Nach dieser Berechnung zeigen die Untersucher demnach beim Parameter Hustenrate in 84,72% aller 288 Paarbildungen absolute Übereinstimmung. Der Parameter Hustenzahl zeigt in 83,33% der Fälle eine absolute Übereinstimmung. Zusammen mit geringen Abweichungen (ein Punkt auf der Siebener-Skala) tritt bei der Hustenrate in 97,57% der Fälle bzw. bei Hustenzahl in 94,79% der Fälle keine oder eine nur geringe Abweichung auf.

Differenz auf der Skala (Ordinal verteilt)	Vorkommen der Differenz beim Parameter Hustenrate in Prozent (n=1008)	Vorkommen der Differenz beim Parameter Hustenzahl in Prozent (n=1008)
0	84,82	81,75
1	12,20	11,41
>1 ; <= 2	2,28	3,87
>2; <= 3	0,00	2,28
>3	0,69	0,69

Tabelle 7: Alle Abweichungen bei der Bewertung von Hustenparametern

Demnach liegt also bei dem Parameter Hustenrate in 84,82% der Fälle absolute Übereinstimmung auf der Siebener-Skala vor. Zusammen mit minimalen Abweichungen (≤ 1) werden also in 97,02% der Fälle sehr ähnliche Bewertungen abgegeben. Gleiches gilt für die Zahl der Hustenereignisse, wobei das Ergebnis mit 93,15% etwas geringer ausfällt.

Reliabilität und Beobachterkonkordanz

In Tabelle 8 werden schließlich die Mittelwerte der Übereinstimmungskoeffizienten angegeben. Da die Parameter Hustenrate und Hustenzahl ordinal skaliert vorliegen, wurde Spearmans Rho verwendet. Der Parameter Hustenart ist dagegen nominal verteilt und wird daher mit dem Kappa-Koeffizienten geprüft. Während alle Paarbildungen bei den Parametern Hustenrate und Hustenzahl ein Signifikanzniveau von $p < 0,001$ zeigten, so wies der Parameter Hustenart nur vereinzelt eine relevante Signifikanz auf.

Parameter	Kriterium	Mittelwert (Spearman)
Hustenrate	Reliabilität	0,972
	Beobachterkonkordanz (1. Bewertungsdurchgang)	0,964
	Beobachterkonkordanz (2. Bewertungsdurchgang)	0,956
Hustenzahl	Reliabilität	0,992
	Beobachterkonkordanz (1. Bewertungsdurchgang)	0,994
	Beobachterkonkordanz (2. Bewertungsdurchgang)	0,987
Parameter	Kriterium	Mittelwert (Kappa)
Hustenart	Reliabilität	0,100
	Beobachterkonkordanz (1. Bewertungsdurchgang)	-0,043
	Beobachterkonkordanz (2. Bewertungsdurchgang)	0,074

Tabelle 8: Hustenparameter

4.4 Statistische Datenanalyse: Korrelation zwischen Zahl der Hustenereignisse und Hustenrate

Zur Überprüfung der zweiten Fragestellung dieser Arbeit wird bei jedem Untersucher die Zahl der erkannten Hustenereignisse mit der markierten Hustenrate in Sekunden korreliert.

Untersucher	Korrelation Hustenrate (s) zu Hustenzahl (Pearson-Koeffizient)
1	0,951 *
2	0,950 *
3	0,934 *
4	0,948 *
5	0,961 *
6	0,965 *
7	0,896 *
8	0,949 *
Konsens-Bewertung	0,950 *

Tabelle 9: Korrelation Hustenrate (s) mit Hustenzahl

* $p < 0,001$

Alle Untersucher zeigen eine signifikante Korrelation der beiden Parameter. Dies gilt auch für die Konsens-Bewertung. Auf der Basis der Konsens-Bewertung wurden alle Hustenereignisse in ein Punktdiagramm eingetragen.

Aus dem so entstandenen Diagramm lässt sich folgern, dass ein starker linearer Zusammenhang zwischen mit Husten verbrachter Zeit und Zahl der Huster besteht (s. Abbildung 6: Hustenrate (s) gegen).

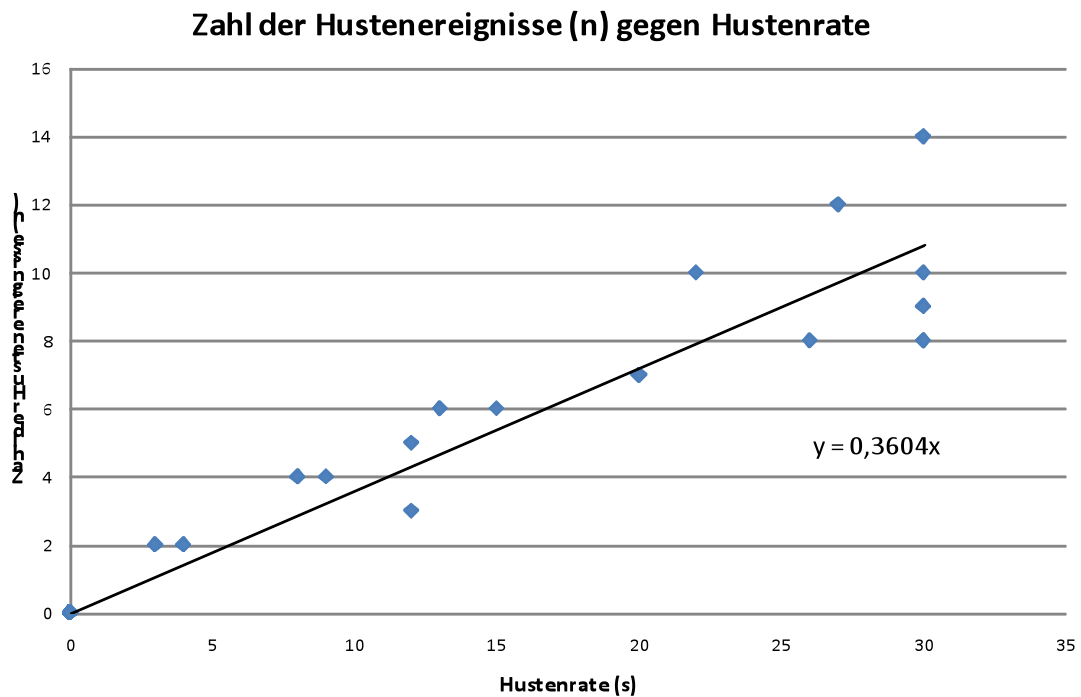


Abbildung 6: Hustenrate (s) gegen Zahl der Hustenereignisse (n)

Aus der Formel der Ausgleichsgeraden ergibt sich eine Dauer von 2,77s für einen einzigen Hustenstoß.

4.3 Weiterentwicklung des Bewertungsschemas

Die folgende Tabelle zeigt das anhand der Ergebnisse der Parameterauswertung modifizierte Schema.

Nach den Ergebnissen der Studie wurde die Parameter Hustenart und Hustenzahl entfernt. Wir vereinfachten die Stellungnahme über Qualität der Aufzeichnung und Nebengeräusche. Statt einer genauen Klassifizierung der Nebengeräusche und Artefakte wird nun darüber entschieden, ob ein Segment überhaupt bewertbar ist oder nicht. Der Parameter „Räuspern“ wurde entfernt. Wenn möglich wurden zählbare Ereignisse durch Raten (Dauer des Symptoms im Verhältnis zur Gesamtzeit) ersetzt.

In der Diskussion werden diese Schritte im Detail begründet.

Parameter	Einteilung/Werte	Beurteilung
<i>Segment der Aufzeichnung:</i>		
Bewertbar	ja/nein	
normale Atmung	ja/nein	
Artefakte	ja/nein	
Außengeräusche	ja/nein	
<i>Obere Atemwege:</i>		
Hustenrate	1	keine Reizung
Husten: Diskontinuierliches, lautes Signal.	2	<5% (<1,5s)
Auf allen Kanälen hörbar. Räusperrn:	3	5-10% (1,5-3s)
Amplitudenmoduliertes kurzes	4	10-20% (3-6s)
kontinuierliches Signal mit vielen Obertönen,	5	20-30% (6-9s)
am lautesten über der Trachea. Es werden	6	30-40% (9-12s)
Anfang und Ende des Ereignisses markiert.	7	>40% (>12s)
Schluckrate	1	kein Schlucken
Kriterien für Schlucken: Kurze	2	<5% (<1,5s)
Unterbrechung des Atemzyklus.	3	5-10% (1,5-3s)
Diskontinuierliche Geräusche nur über der	4	10-20% (3-6s)
Trachea vor und/oder nach der	5	20-30% (6-9s)
Unterbrechung des Atemzyklus.	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Schnarchrate	1	kein Schnarchen
Schnarchen: Können expiratorisch und	2	<5% (<1,5s)
inspiratorisch auftreten. Können Rhonchi	3	5-10% (1,5-3s)
oder Wheezing ähneln. Wichtigstes Kriterium	4	10-20% (3-6s)
ist: Laut auf dem Außenkanal hörbar. Laut in	5	20-30% (6-9s)
der Trachea hörbar. Dürfen auch fortgeleitet	6	30-40% (9-12s)
über den Lungenflügeln hörbar sein.	7	>40% (>12s)
Karchelrate	1	kein Schnarchen
Jeweils nur die zeitlichen Fragmente	2	<5% (<1,5s)
zusammenzählen. Kriterien für Karcheln:	3	5-10% (1,5-3s)
Endexpiratorische diskontinuierliche	4	10-20% (3-6s)
Geräusche (coarse crackles) , die nur über	5	20-30% (6-9s)
der Trachea vorkommen.	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Atempausen (bei mehreren: 3>2)	1	Keine Atempausen
	2	Unterbrechung des Atemzyklus < 10s (=Obstruktion obere Atemwege)
	3	Atempause > 10 Sekunden
Fortsetzung auf.nächster Seite		

Untere Luftwege:		
Wheezing Rate (WR) Kriterien für Wheezing: Kontinuierliche Geräusche mit durchgehend melodischem Charakter. Am lautesten auf den Lungenkanälen. Dürfen zusätzlich auch in der Trachea und sehr leise im Außenkanal vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!	1	kein Wheezing
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Rhonchus Rate (RhR) Kriterien für Rhonchi: Tiefe, kontinuierliche, modulierte Geräusche. Am lautesten über den Lungenkanälen, dürfen auch leise in der Trachea vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!	1	kein Rhonchus
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Crackle Rate (CR) Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Crackles: diskontinuierliche Geräusche, die nur in der Lunge vorkommen.	1	keine Crackle
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)

Tabelle 10: Modifiziertes Bewertungsschema

5. Diskussion

5.1 Diskussion der Methode

Wie sich in den Arbeiten von Pasterkamp (Pasterkamp et al., 1987a) und Smith (Smith et al., 2006a) zeigte, werden bei der Beschreibung von Husten- und obstruktiven Atemgeräuschen unterschiedliche Begriffe verwendet.

Dies kann zu Ungenauigkeiten bei der Bewertung führen und erschwert den Vergleich von Bewertungen von Lungengeräuschen. Um dieser Problematik entgegenzuwirken, verwenden fast alle vorhergehenden Untersuchungen zum Thema Übereinstimmung bei der Bewertung von Atemgeräuschen Auswertungshilfen in Form von Fragebögen oder Schemata (Pasterkamp et al., 1987b). Die vorliegende Arbeit greift auch auf dieses Mittel zurück. Dabei werden, sofern vorhanden, international gültige Standards und Begriffe verwendet. Diese liegen sowohl für Husten (Morice et al., 2007) als auch für Lungengeräusche vor (Earis et al., 2000).

Unser Bewertungsschema beinhaltet auch Beschreibungen von Atemgeräuschen wie Schnarchen, Rhonchi, Schlucken und Apnoen. Diese Geräuschphänomene kamen im Testset vereinzelt vor und wurden bewertet. Insgesamt waren die Geräuschphänomene jedoch zu selten, um eine zuverlässige statistische Auswertung zu rechtfertigen, weshalb sie beim Studiendesign keine Berücksichtigung fanden. Somit flossen diese Geräuschphänomene als Störgrößen in die Bewertung ein. Beispielsweise kann ein ungeübter Bewerter aufgrund von fließenden Übergängen Schnarchen mit Rhonchus oder Wheezing verwechseln. Andererseits wäre es unrealistisch gewesen, ein Testset mit lediglich Husten und Wheezing anzubieten, da beispielsweise Schnarchen auch bei ansonsten gesunden Probanden vorkommen kann.

Andere Autoren, beispielsweise J.A. Smith und A.B.Chang, haben letztgenanntes Vorgehen eines „selektierten“ Testsets bevorzugt, zumindest finden sich keine Angaben über Störgeräusche in ihren Artikeln. Das in der vorliegenden Studie verwendete Testset stellt somit ein realistisches Spektrum nächtlicher Langzeitmessungen von Atemgeräuschen dar.

Einige Vorgängerstudien zum gleichen Thema verwendeten Geräuschphänomene, die auf Kassette oder Computer abgespeichert waren (Chang et al., 2005;Pasterkamp et al., 1987b). Andere Studien untersuchten die Auskultation am Patienten (Brooks and Thomas, 1995;Elphick et al., 2004;Godfrey et al., 1969;SMYLLIE et al., 1965).

Bei der Begegnung mit Patienten gibt es eine große Menge an zusätzlicher Information (Wachheitsgrad, Atemnot, Lippenzyanose, etc.), welche die Beurteilung eines Auskultationsbefundes beeinflussen. Außerdem ist jeder Auskultationsbefund eine Momentaufnahme: Er ist weder reproduzierbar, noch liefert er eine Aussage über lange Zeiträume. In der vorliegenden Studie wurde der Fokus auf die Analyse von bioakustischen Signalen bei nächtlichen Langzeitmessungen gerichtet.

Daher wurden nur akustische Daten ohne zusätzliche Informationen (z.B. Angaben über Geschlecht oder Grunderkrankung der Patienten) verwendet. Sie stammten aus der MARS Datenbank, in welche bereits viele nächtliche akustische Langzeitmessungen aus der klinischen Routine eingeflossen sind. Die Segmente ließen sich beliebig oft anhören und boten für alle Untersucher die gleichen Ausgangsbedingungen.

Aus den Erfahrungen der Studie von J. Benz wurden für die Ermittlung der Retest-Reliabilität genaue Vorgaben bezüglich des Zeitpunktes der Auswertung gegeben (Benz, 2008). Die zusätzliche Verwendung computergenerierter Zufallszahlen für die Zusammensetzung der Testsets sollten einen möglichst hohen Grad der Verblindung der Untersucher erreichen und Lerneffekten während der Bewertung entgegenwirken. Dieses Vorgehen steht im Einklang mit anderen Studien, die ebenfalls eine Verblindung der Untersucher anstrebten (Chang et al., 2005;Elphick et al., 2004).

Bei der Skalierung der Parameter weichen die Autoren voneinander ab. So bietet Pasterkamp in einer Untersuchung eine Unterteilung in leicht-mittelschwer an, während andere Autoren dichotome Skalierungen bevorzugen (Pasterkamp et al., 1987b).

Bei unseren eigenen Pilotstudien zum Thema wurde eine siebenstufige Lickert-Skala verwendet. Die Untersucher wurden gebeten, eine subjektive

Einschätzung anhand dieser Skala abzugeben (Benz, 2008; Koch et al., 2007). Dieses Vorgehen wurde in der vorliegenden Arbeit verändert. Es wurde noch mehr auf die computergestützte Auswertung gesetzt. In unserem Computerprogramm markiert der Untersucher die Zeit der jeweiligen Geräuschphänomene. Aus der Summe der markierten Zeitabschnitte lassen sich sowohl feine Skalierungen, wie die von der Marburger Arbeitsgruppe verwendete Siebener-Skala, als auch dichotome Parameter errechnen. Es liegt auf der Hand, dass ein solches Vorgehen eine sehr genaue Quantifizierung von Atemgeräuschen ermöglicht, zu Lasten der Geschwindigkeit der Auswertung und mit der Gefahr, dass die Skalierung zu unübersichtlich wird oder nur marginal relevante Unterschiede abbildet. Die Umrechnung der Zeitabschnitte auf die Siebener-Skala ermöglicht einen Vergleich mit früheren Auswertungen. Mögliche Vorteile einer gröberen Skalierung wären Geschwindigkeit der Bewertung und höhere Übereinstimmung. Ein Nachteil ist, dass die fließenden Übergänge zwischen einzelnen Lungengeräuschen nicht genau abgebildet werden können. Da sich die Forschung auf dem Gebiet der nächtlichen Langzeitmessungen von Atemgeräuschen weitgehend noch im Stadium der Hypothesenfindung befindet, birgt eine grobe Skalierung die Gefahr von Informationsverlust.

Bei Studien über die Bewertung von Atemgeräuschen wird häufig auf „Goldstandards“ zurückgegriffen. Dieser Begriff ist im Kontext der Bewertung von Atemgeräuschen irreführend.

Als Beispiel für einen solchen „Goldstandard“ wird die Studie von Aweida (Aweida and Kelsey, 1990) diskutiert: Die Autorin bewertet die Aussagen der Studienteilnehmer anhand eines zuvor festgelegten Antwortkatalogs als richtig oder falsch. Es ist aber nicht ersichtlich, wie die Autorin zu der Auffassung kam, welche Antworten richtig oder falsch sind. Dies beinhaltet die Gefahr eines Bias, da nicht ersichtlich ist, inwiefern die Autorin als Expertin eine hohe Reliabilität und Validität aufweist.

Ein anderes Vorgehen, wie in den Studien von Pasterkamp und Levy verwendet, zieht eine automatisierte akustische Analyse als Goldstandard heran (Levy et al., 2004; Pasterkamp et al., 1987b). Zwar ist ein Computeralgorithmus besser

als ein Mensch in der Lage, reproduzierbare Ergebnisse zu liefern, aber zumeist wurden die Algorithmen an durch Menschen bewerteten Klangbeispielen kalibriert. Wiederum ist nicht transparent, wieso gerade dieser Algorithmus ein „Goldstandard“ ist.

Eine Expertenmeinung oder eine scheinbar objektive Methode wie die automatische Analyse kann schnell als „Goldstandard“ ausgerufen werden. Zunächst müssen aber die Parameter validiert werden und ein allgemein gültiger Bewertungsstandard existieren. Aus dieser Überlegung und den Erfahrungen, die wir mit den Pilotstudien gewonnen haben, folgerten wir, dass eine Einzelmeinung (Expertenmeinung) oder eine nicht allgemein anerkannte Methode als „Goldstandard“ ungeeignet ist. Hierin wurzelt die methodische Überlegung, auf einen „Goldstandard“ zu verzichten und sich ganz darauf zu konzentrieren, Reliabilität und Beobachterkonkordanz zu untersuchen. Dies entspricht nicht dem klassischen Vorgehen bei der Untersuchung der Validität einer Auswertungsmethode. Dieses methodische Problem ergibt sich aus dem untersuchten Material und der Art der Bewertung, nämlich im weitesten Sinne der Auskultation von Atemgeräuschen. Die Untersuchung der Beobachterkonkordanz ist im Einklang mit vorhergehenden Studien zumindest ein probates indirektes Maß der Validität.

Eine mögliche Verzerrung besteht in der Auswahl der Klangbeispiele, in denen der Studienleiter darüber entschied, um welches Atemgeräusch es sich handelte. Dessen Entscheidungen wurden aber bei der Auswertung nicht als Maßstab für eine korrekte oder inkorrekte Bewertung herangezogen, sondern dienten lediglich dazu, eine möglichst gleiche Verteilung von Segmenten mit ähnlichen bioakustischen Signalen zu erzielen. Das Risiko eines Bias ist hierbei minimal.

5.2 Diskussion der Ergebnisse

Parameter

Für den Parameter *Wheezingrate* wurde im Durchschnitt eine hohe Reliabilität ($r=0,858$) und Beobachterkonkordanz ($r = 0,830$ im 2. Bewertungsdurchgang) errechnet.

Die Beobachterkonkordanz bei Vorgängerstudien lag meist um $k = 0,3$. Gemäß der Einteilung von Übereinstimmungskoeffizienten nach Landis und Koch entspricht dieses Ergebnis einer „schlechten Übereinstimmung“ (Landis and Koch, 1977).

Die vorliegende Studie zeigt also im Vergleich zu den Vorgängerstudien eine bessere Beobachterkonkordanz bei der Bewertung von Wheezing. Der Vergleich der Beobachterkonkordanzen ist jedoch aufgrund unterschiedlicher Mess- und Auswertungsmethoden, sowie unterschiedlicher statistischer Verfahren nur bedingt möglich. Daher wird im Folgenden vor allem die Studie von Julia Benz (Benz, 2008) zum Vergleich des Parameters *Wheezingrate* herangezogen. Sie ist methodisch und statistisch der vorliegenden Arbeit am ähnlichsten.

Die Autorin berechnet eine etwas höhere Korrelation als in der vorliegenden Studie. Ihre Ergebnisse reichten von $r = 0,868$ bis $r = 0,952$ beim Parameter *Wheezingrate*.

Bei der Errechnung der Differenzen auf der Siebener-Skala bestätigt die vorliegende Studie J. Benzs Schlussfolgerung, dass hauptsächlich keine oder nur sehr geringe Unterschiede auftreten (J. Benz: 95,5% Differenz ≤ 1 auf der Siebener-Skala, diese Studie: 85,62%).

Diese Unterschiede können auf die größere Studienpopulation dieser Untersuchung zurückzuführen sein, da die Untersucher unserer Studie unterschiedliche Vorerfahrung in der Anwendung der Methode mitbrachten. Das Spektrum reichte von Anfängern bis geübten Untersuchern. Man hat jedoch in Vorstudien bislang keinen signifikanten Einfluss der klinischen Erfahrung auf die Übereinstimmung zwischen Untersuchern bei der Bewertung von Atemgeräuschen finden können (Brooks et al., 1993; Brooks and Thomas, 1995).

Im Gegenteil wurde in verschiedenen Studien zur Beurteilung von klinischen Symptomen belegt, dass die Schulung von Untersuchern einen größeren Effekt hat als deren klinische Erfahrung (Brooks and Thomas, 1995;Leher et al., 2005). Auch wenn der Effekt unserer Schulung an sich aufgrund des Studiendesigns (keine Interventionsstudie) nicht messbar ist, so muss man doch einen positiven Einfluss der Schulung auf die Übereinstimmung der Bewerter annehmen.

Insgesamt kann also die Studienpopulation dieser Untersuchung als ausreichend homogen angesehen werden.

Die Komplexität der Klangbeispiele bei simultaner Bewertung verschiedener Geräuschphänomene ist ein wichtiger Faktor. Je mehr verschiedene Geräuschphänomene in einem Segment vorkommen, desto schwieriger ist es, sie aufgrund von Überlagerung und fließenden Übergängen voneinander zu unterscheiden.

Trotz der recht komplexen Klangbeispiele zeigt die vorliegende Studie einen deutlichen Unterschied zu J.A.Smiths Arbeit (Smith et al., 2006a). Die Autorin vertritt die Hypothese, dass die simultane Bewertung von Husten und Wheezing nur schlechte Übereinstimmung liefert (39,3% Übereinstimmung mit einem vorgegebenen, von der Autorin erstellten „Goldstandard“). Obwohl beide Untersuchungen dem CORSA-Standard folgen, verwendet unsere Arbeitsgruppe ein anderes Verfahren, was dem Untersucher vier Kanäle (Smith verwendet einen Kanal) bietet, die auch Atemgeräusche über der Lunge aufnehmen. Dies erleichtert eine klinische Differenzierung von Wheezing und Husten enorm, da Husten meist über dem Außenmikrofon auftritt, Wheezing aber deutlicher über den Lungenflügeln zu hören ist. Somit bietet unser Verfahren im Vergleich zur „Ein-Kanal-Methode“ den wesentlichen Vorteil einer differenzierten simultanen Beurteilung von Husten und Wheezing. Wir empfehlen daher die Verwendung von mindestens einem Lungenkanal bei der Aufzeichnung von Atemgeräuschen. Die Ergebnisse dieser Untersuchung über die Bewertung von Husten zeigen eine hohe Korrelation. Dies untermauert die These, dass Husten ein eindeutiges und gut erkennbares Signal ist, was auch von J.A. Smith und A.B. Chang herausgefunden wurde (Chang et al., 2005;Smith et al., 2006a). Die Zahl der

Hustenereignisse und die Hustenrate zeigen einen eindeutigen linearen Zusammenhang und können folglich gleichberechtigt angewandt werden. Der von uns ermittelte Wert von ungefähr drei Sekunden für ein Hustenereignis stimmt mit anderen Untersuchungen zu diesem Thema überein, in denen ca. eine Sekunde als Schwellenwert für die Detektion eines Hustenereignisses definiert wurde (Krajnik et al., 2010).

Bei der Untersuchung von Differenzen auf der Siebener-Skala zeigte sich, dass der überwiegende Anteil der Bewertungen (97,02%) eine absolute Differenz von einem Punkt oder weniger auf der Skala aufweist. Es herrschte also noch mehr als bei der Wheezingrate Einigkeit nicht nur über das Vorliegen, sondern auch über die Quantität des Hustens. Dies ist ein weiterer Hinweis darauf, dass Husten mit unserer Methode gut erkannt werden kann.

Im Falle des Parameters *Hustenart* zeigt die hier vorgestellte Studie stark divergierende Ergebnisse im Vergleich zu A. B. Changs und J. A. Smiths Publikationen (Chang et al., 2005; Smith et al., 2006a). Bei der Unterscheidung zwischen trockenem und feuchtem Husten finden beide Autorinnen eine hohe Übereinstimmung, während wir keine signifikante Übereinstimmung errechneten. Die Untersucher zeigten mit sich selbst bis auf eine Ausnahme (siehe Tabelle) keine signifikante Übereinstimmung.

J.A. Smith fasste unterschiedliche Begriffe im Bezug auf die Beschaffenheit des Hustens in Gruppen zusammen. So wurde loser, rasselnder, produktiver und feuchter Husten zum Begriff „Schleim-assoziiertes Husten“ zusammengefasst. Anhand dieser Begriffe wurde die Übereinstimmung errechnet. Dies erlaubt einen Interpretationsspielraum bei der Auswertung.

A.B. Chang sah ein Studiendesign vor, in dem die Studienteilnehmern die Kinder vor der Bronchoskopie untersuchten. Die akustischen Symptome wurden zur Erfassung der Reliabilität zusätzlich aufgenommen und von dem Untersucher später erneut bewertet. Es ist nicht ersichtlich, wie viele Untersucher an der Studie teilgenommen haben. Methodisch erscheint es nicht sinnvoll, einen klinischen Auskultationsbefund mit elektronischen Aufzeichnungen zu vergleichen, da es sich um grundlegend verschiedene

Untersuchungsmethoden handelt. Eine Verallgemeinerung der Ergebnisse auf die akustische Bewertung von Hustengeräuschen ist somit nur bedingt möglich. Unser Bewertungsschema sah eine Frage mit drei Antwortmöglichkeiten (schleimassoziierter Husten, nicht-schleimassoziierter Husten, unklar) vor. Es lehnte sich in der Terminologie also an J.A. Smith an. Zwar wurde häufig „unklar“ als Antwort gewählt, aber dennoch alle drei Antwortmöglichkeiten verwendet. Oftmals wurde trotz Bewertung eines Segmentes mit „unklar“ im zweiten Durchgang die Antwort „Schleimassoziert“ oder „Nicht schleimassoziert“ gewählt und andersherum. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Bewertung von schleimassozierten und nicht-schleimassozierten Hustengeräuschen bei der Analyse von nächtlichen Langzeitmessungen aufgrund von mangelnder Reliabilität und Beobachterkonkordanz keinen Stellenwert hat.

Dass die Retest-Reliabilität der Untersucher grundsätzlich besser ist als die Beobachterkonkordanz, ist ebenfalls Ergebnis dieser Arbeit und steht im Einklang mit allen bisher veröffentlichten Studien zur subjektiven Bewertung von Atemgeräuschen. Man kann die Schlussfolgerung ziehen, dass es auch bei der Verwendung eines standardisierten Bewertungsschemas einen Interpretationsspielraum zwischen Untersuchern bei der subjektiven Bewertung von Atemgeräuschen gibt. Es muss jedoch angemerkt werden, dass die vorliegende Arbeit im Vergleich zu anderen Studien eine sehr hohe Übereinstimmung ermittelt hat.

Korrelation Hustenrate zur Zahl der Hustenereignisse

Sowohl Vizek als auch Krajnik (Krajnik et al., 2010; Vizek et al., 2010) definierten für ihre Algorithmen zur Hustendetektoren eine Mindestlänge von einer Sekunde als Schwelle für die Detektion eines Hustenereignisses. Die Autoren gaben ebenfalls eine Hustenrate, gemessen in Sekunden pro Zeiteinheit, an. Um die Vergleichbarkeit mit diesen Studien zu gewährleisten, wurde die Korrelation zwischen Hustenrate und Zahl der Hustenereignisse nicht anhand der Siebener-Skala, sondern anhand der Rohdaten durchgeführt.

Der genannte Schwellenwert kann durch die vorliegende Untersuchung bestätigt werden: Die Mindestdauer der aufgezeichneten Hustenereignisse, gemessen vom Ende der Inspirationsphase bis zum Ende der Expirationsphase, betrug mindestens zwei Sekunden.

Das graphisch ermittelte Ergebnis für ein Hustenereignis liegt mit 2,77 Sekunden sogar noch höher als dieser Mindestwert. Eine mögliche Verzerrung kann im untersuchten Patientenkollektiv liegen: Wir werteten nächtliche Langzeitmessungen von Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen aus. Die obstruktive Komponente dieser Erkrankungen führt zu einer verlängerten Expiration und zu Hustenattacken mit mehreren Hustenereignissen in Folge. Hierdurch kommt es zu längeren Hustenereignissen in der akustischen Auswertung.

Es erscheint wichtig, in Folgestudien verschiedene Patientengruppen mit gesunden Probanden anhand der Parameter Hustenzahl und Hustenrate zu unterscheiden. Die Arbeiten von Knocikova und Murata, welche Unterschiede in der Wavelet-Analyse von Hustengeräuschen bei verschiedenen Patientengruppen fanden, bestärken diese Vermutung (Knocikova et al., 2008; Murata et al., 1998). Mit einer ausreichend großen Anzahl an Patienten ist eine genauere Abstimmung des Schwellenwertes möglich. Des Weiteren sollte untersucht werden, inwieweit Obstruktivität und eine verlängerte Expirationsphase bei Hustenereignissen zusammenhängen.

Bewertungsschema

Grundlage des Schemas war der international anerkannte ILSA-Standard (Cugell, 1987), der CORSA-Standard (Earis et al., 2000), sowie die ERS Leitlinie über die Bewertung von Husten (Morice et al., 2007). Die in diesen Veröffentlichungen definierten Parameter wurden um eigene Parameter für die oberen Atemwege ergänzt. So konnte das breite Spektrum nächtlicher akustischer Phänomene, welches wir bei vielen Auswertungen von Langzeitmessungen gefunden haben, abgedeckt werden.

Den Anfang des überarbeiteten Schemas bilden vier dichotome Fragen, die den folgenden speziellen Fragekatalog beeinflussen. Wird ein Segment als nicht

bewertbar eingestuft, so braucht der Rest der Fragen nicht beantwortet zu werden. Das gleiche gilt für den Parameter „normale Atmung“: Wird dieser bejaht, so werden die Detailfragen zu den bioakustischen Mustern nicht gestellt. Diese „Schnellantworten“ sind sehr wichtig bei der Bewertung von Langzeitmessungen. Oftmals hört man über weite Strecken ausschließlich normale Atemgeräusche. Würden stets alle Parameter im Detail abgefragt werden, so zöge dies die Auswertung unnötig in die Länge.

Die Detailfragen beziehen sich für die oberen Luftwege auf die Phänomene Husten/Räuspern, Schlucken, Schnarchen, Karcheln (Tracheale coarse crackles) und Apnoen. Da mit der hier beschriebenen Methode keine zufriedenstellende Übereinstimmung für den Parameter Art des Hustens gefunden werden konnte, wird dieser Parameter aus dem Schema entfernt. Husten und Räuspern wurden zusammengelegt, da pathophysiologisch sehr ähnliche Mechanismen zugrunde liegen und wir die Beobachtung gemacht haben, dass Husten und Räuspern oft fließend ineinander übergehen. Beiden Reinigungsreflexen geht also ein Reizereignis im Larynxbereich voraus.

Für die quantitative Auswertung von Husten bevorzugen wir den Parameter Hustenrate, da seine Bewertung schneller möglich ist als das Zählen von Hustenereignissen und er analog zur Wheezing-Rate auf einem Zeitbereich basiert. Damit fügt er sich gut in das standardisierte Bewertungsschema ein und folgt dem aktuellen Stand der Forschung (Smith et al., 2006b).

Die Parameter der unteren Luftwege sind Wheezing, Rhonchus, sowie Crackles. Hierbei werden alle Parameter als Zeirate (Zeit des akustischen Signals / Gesamtzeit des bewerteten Segments) dargestellt. Somit weiß der Untersucher, dass er stets die gleiche Methode (Markieren von Anfang und Ende eines Ereignisses) anwendet, um bioakustische Phänomene in Langzeitmessungen quantitativ zu bewerten. Dies stellt einen Vorteil sowohl bei der Durchführung der Bewertung, als auch beim Erlernen der Methode dar.

5.3 Ausblick

Es wurde belegt, dass eine zuverlässige simultane Bewertung von Husten und Wheezing bei nächtlichen akustischen Langzeitmessungen möglich ist. Durch die standardisierte Bewertung sind wir in der Lage, Untersucher in der Methode zu schulen und vergleichbare, vom einzelnen Untersucher wenig abhängige Ergebnisse zu erzielen. Da die Bewertung langer Meßzeiträume auch weiterhin sehr zeitaufwändig ist (Die Bewertung einer Nachtmessung dauert in etwa drei- bis fünfmal so lange wie die Messzeit), ist langfristig eine automatische Analyse anzustreben. Die Entwicklung einer solchen Analyse muss sich aber auf standardisierte und evaluierte Parameter stützen. Daher erscheint es sinnvoll, das Bewertungsschema weiter zu entwickeln. Hierfür lassen sich folgende Ziele formulieren:

Das Bewertungsschema muss weiter optimiert und evaluiert werden. Wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, sollten Schnarchrate, Schluckrate, Karchelrate und Cracklerate in methodisch gleicher Weise überprüft werden.

Anhand der so evaluierten Parameter wird dann die MARS-Datenbank zur Referenzdatenbank für Atemgeräusche bei nächtlichen Langzeitmessungen ausgebaut. Mit diesen Daten können Algorithmen zur automatischen Detektion der verschiedenen Geräuschphänomene kalibriert werden.

6. Zusammenfassung

Atemnot und Husten sind quälende Symptome, welche bei einer Vielzahl von Erkrankungen auftreten und die Lebensqualität deutlich beeinträchtigen. Gerade nachts sind diese Symptome jedoch nur schwer erfassbar. Mit Hilfe des Lung Sound Monitorings gelingt eine zuverlässige Aufzeichnung von nächtlichen akustischen Symptomen. Die Analyse der Messdaten erfolgt durch erfahrene Untersucher anhand eines standardisierten Bewertungsschemas. Ziel dieser Arbeit ist es, Parameter dieses Schemas auf Reliabilität und Beobachterkonkordanz zu überprüfen.

Hierfür wurden aus der MARS-Datenbank insgesamt 36 Segmente von neun verschiedenen Patienten ausgesucht und in zwei Bewertungsdurchgänge (Testsets) randomisiert. Acht Studienteilnehmer bewerteten diese Segmente nach einer Schulungsveranstaltung. Reliabilität und Beobachterkonkordanz wurden für Parameter mit nominalem Skalenniveau anhand des Kappa-Koeffizienten (k) und für ordinal verteilte Daten mittels des Spearman-Brown-Koeffizienten (Spearman's Rho, r) berechnet.

Der Parameter Wheezingrate ($tWheez/tTot$) ist reliabel ($r = 0,858$ [Minimum 0,693 - Maximum 0,937]) und valide ($r = 0,747$ [0,571 - 0,859]), ebenso der Parameter Hustenzahl (Hustenereignisse pro Zeiteinheit, Reliabilität $r = 0,992$ [0,909-0,999]; Beobachterkonkordanz $r = 0,994$ [0,923 - 0,999]) und Hustenrate ($tCough/tTot$, Reliabilität $r = 0,972$ [0,909 - 0,999]; Beobachterkonkordanz $r = 0,964$ [0,860 - 0,997]). Lediglich der Parameter Hustenart (Reliabilität $k = 0,100$ [-0,161 - 0,476]; Beobachterkonkordanz $k = -0,043$ [-0,391 - 0,244]) zeigte eine nur zufällig häufige Übereinstimmung. Hustenrate und Hustenzahl stehen in einem eindeutigen linearen Zusammenhang ($p < 0,01$). Die mittlere Hustendauer wurde mit 2,77 Sekunden berechnet.

Anhand dieser Ergebnisse wurde das Bewertungsschema weiterentwickelt. Es dient als Grundlage für das Erstellen einer Referenzdatenbank. Mithilfe dieser werden Algorithmen zur Erfassung von nächtlichen akustischen Symptomen entwickelt und erprobt.

7. Anhang

7.1 Bewertungsschema

Parameter	Einteilung	Beurteilung
Qualität der Aufzeichnung	sehr gut 1	alle Kanäle sind gut; Ausnahme Außenkanal (-> Filter) Atmung muss erkennbar sein (Ausnahme: Atemaussetzer)
	gut 2	
	ok 3	mindestens 1 Kanal ist gut auswertbar
	Nicht gut 0	(es erfolgt keine weitere Beurteilung)
Außengeräusche (nicht vom Patienten verursacht)	Nein 1	nur, wenn es deutlich zu hören ist und als störend empfunden wird; bei gleichzeitigem Vorhandensein von mehreren Kategorien ist die deutlichste/häufigste zu nehmen. (tonal/melodisch: z.B. Sprache, Musik, TV / diskontinuierlich: z.B. Knacken, Türenschiagen) Ausnahme: Rauschen Außenkanal nur bei Fremdrauschen (zB Lüftergeräusch)
	tonal/melodisch 2	
	Rauschen 3	
	diskontinuierlich 4	
	sonstige 5	
Artefakte (nur vom Patienten selbst verursacht)	Nein 1	nur, wenn es deutlich zu hören ist und als störend empfunden wird; bei gleichzeitigem Vorhandensein von mehreren Kategorien ist die deutlichste/häufigste zu nehmen.
	Bewegung 2	
	Schlucken 3	
	Darmgeräusch 4	
	Herzgeräusch 5	
	Sprache 6	
	sonstige 7	
(Wheezing/Rhonchus)	1	Keine
	2	Einseitig
	3	Beidseitig
	4	nur tracheal
Wheezing Rate (WR) Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Wheezing: Kontinuierliche Geräusche mit durchgehend melodischem Charakter. Am lautesten auf den Lungenkanälen. Dürfen zusätzlich auch in der Trachea und sehr leise im Außenkanal vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!	1	kein Wheezing
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Rhonchus Rate (RhR) Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Rhonchi: Tiefe, kontinuierliche, modulierte Geräusche "Knattern",	1	kein Rhonchus
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)

"Motorgeräusch". Am lautesten über den Lungenkanälen, dürfen auch leise in der Trachea vorkommen. Cave Mikrofonlokalisation!	7	>40% (>12s)
Karchel Rate (KR)	1	kein Rhonchus
Jeweils nur die zeitlichen Fragmente zusammenzählen. Kriterien für Karcheln: diskontinuierliche Rasselgeräusche (ähnlich grobblasig), die nur über der Trachea vorkommen.	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
	Schnarchen	1
Auch in Obstruktionsrate bewerten! Kriterien für Schnarchen: Können expiratorisch und inspiratorisch auftreten. Können Rhonchi oder Wheezing ähneln. Wichtigstes Kriterium ist: Laut auf dem Außenkanal hörbar. Laut in der Trachea hörbar. Dürfen auch über den Lungenflügeln hörbar sein.	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)
	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
	Obstruktionsrate (von Wheezing, Rhonchus, obstr. Karcheln und Schnarchen zusammen) -> Gesamtzeit wird auf Zeitachse projiziert	1
2		Maximum von WR, RhR, KR und SR oder ggf. mehr, falls beides vorhanden ist
3		
4		
5		
6		
7		
Husten vorhanden	1	Nein
	2	Ja
Hustenart	1	eher trocken
	2	eher feucht
	3	Unklar
Anzahl der Hustenstöße?	1 ... 19	1 ... 19
Kriterien für Husten: Eindeutiges Hustengeräusch, Laut auf allen Kanälen, Trachea und Lungenkanäle u.U. sogar übersteuert.	20	>=20
Hustenrate Zeit wird von Anfang bis Ende der Hustenattacke gemessen. Ende = komplette Ein-	1	Kein
	2	<5% (<1,5s)
	3	5-10% (1,5-3s)
	4	10-20% (3-6s)

/Ausatmung muss vorhanden sein	5	20-30% (6-9s)
	6	30-40% (9-12s)
	7	>40% (>12s)
Anzahl Räuspfern viele Oberwellen sichtbar, Achtung: Husten hat tonale Komponente	1 ... 19	1 ... 19
	20	>=20
	Keine	Keine
Obstruktives Schnarchen	1	Nein
	2	Ja
Atempausen/Obstr. der oberen Atemwege (bei mehrerem: 3>2)	1	Nein
	2	Unterbrechung des Atemzyklus (=Obstruktion obere AW)
	3	Atempause > 10 Sekunden
Rasseln	1	Kein
(=crackle)	2	Vereinzelt
	3	regelmäßig inspiratorisch
	4	regelmäßig expiratorisch
	5	regelmäßig in- und expiratorisch
	6	regelmäßig nur end-inspiratorisch
	7	Karcheln (Expiratorische Coarse Crackels i.d. Trachea)

Tabelle 11: Bewertungsschema anhand der Pilotstudie

7.2 Anthropometrische Daten der Patienten

Patient	Ge- schlecht	Alter	Größe	Gewicht	Indikation	Medikation
1	m	15	181	104	Nächtl. Atemnot	keine
2	m	65	171	81	Nächtl. Atemnot	Foradil
3	m	77	160	69	Nächtl. Atemnot	Keine
4	m	76	162	66	Nächtl. Atemnot	Sultanol, Symbicort
5	m	53	173	90	Nächtl. Atemnot	Berodual
6	m	58	181	92	Nächtl. Husten	Keine
7	m	10	150	37	Nächtl. Atemnot + Husten	Keine
8	w	55	163	67	Nächtl. Atemnot + Husten	Sultanol, Atrovent
9	w	33	168	60	Chronisch persistierender Husten	Keine

Tabelle 12: Anthropometrische Daten der Patienten

7.3 Häufigkeitsverteilung der Bewertung bei den Hustenparametern

Segment	1. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der Husten erkannte (in Prozent)	2. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der Husten erkannte (in Prozent)
1	100	100
2	100	87,5
3	0	0
4	0	0
5	100	100
6	100	100
7	0	0
8	0	0
9	100	100
10	0	0
11	0	0
12	100	100
13	0	0
14	100	100
15	0	0
16	87,5	100
17	100	100
18	100	100
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	100	100

23	100	100
24	0	0
25	100	100
26	0	0
27	100	100
28	0	0
29	0	0
30	100	100
31	100	100
32	0	0
33	100	100
34	0	0
35	0	0
36	100	87,5

Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Hustenrate

Segment	1. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der Husten erkannte (in Prozent)	2. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der Husten erkannte (in Prozent)
1	100	100
2	100	100
3	0	0
4	0	0
5	100	100
6	100	100
7	0	0
8	0	0
9	100	100
10	0	0
11	0	0
12	100	100
13	0	0
14	100	100
15	0	0
16	87,5	100
17	100	100
18	100	100
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	100	100
23	100	100
24	0	0

25	100	100
26	0	0
27	100	100
28	0	0
29	0	0
30	100	100
31	100	100
32	0	0
33	100	100
34	0	0
35	0	0
36	100	87,5

Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Zahl der Hustenereignisse

Segmen t	1. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der trockenen Husten erkannte (in Prozent)	2. Bewertungsdurchgang Anteil der Untersucher, der trockenen Husten erkannte (in Prozent)
1	37,5	50
2	37,5	37,5
3	0	0
4	0	0
5	50	50
6	62,5	25
7	0	0
8	0	0
9	50	37,5
10	0	0
11	0	0
12	50	50
13	0	0
14	25	25
15	0	0
16	25	12,5
17	25	37,5
18	25	50
19	0	0
20	0	0
21	0	0
22	37,5	50
23	50	37,5
24	0	0

25	50	87,5
26	0	0
27	62,5	75
28	0	0
29	0	0
30	25	25
31	37,5	37,5
32	0	0
33	12,5	25
34	0	0
35	0	0
36	12,5	25

Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Art des Hustens

7.4 Tabellen Reliabilität und Beobachterkonkordanz

Im Folgenden sind die Übereinstimmungskoeffizienten für alle möglichen Kombinationen zwischen Untersuchern untereinander und mit sich selbst aufgeführt. Die grau schraffierten Felder repräsentieren die Reliabilität. Die Brown-Spearman Koeffizienten sind in den Feldern rechts oben abgebildet, die Kappa-Koeffizienten in den linken unteren Feldern.

Sofern vorhanden, ist die Signifikanz mit einem Stern (*) angegeben. „*“ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,001$; „**“ entspricht einer Signifikanz von $p < 0,01$. „***“ entspricht einer Signifikanz von $<0,05$.

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,937*	0,781*	0,830*	0,859*	0,737*	0,792*	0,837*	0,645*
2		0,873*	0,625*	0,768*	0,661*	0,785*	0,797*	0,571*
3			0,875*	0,803*	0,729*	0,771*	0,738*	0,821*
4				0,917*	0,765*	0,779*	0,834*	0,697*
5					0,775*	0,645*	0,743*	0,585*
6						0,78*	0,736*	0,597*
7							0,882*	0,725*
8								0,693*

Tabelle 16: Wheezing (1. Durchgang und Reliabilität)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,809*	0,962*	0,912*	0,747*	0,682*	0,84*	0,802*
2			0,774*	0,855*	0,775*	0,736*	0,81*	0,854*
3				0,893*	0,78*	0,603*	0,853*	0,829*
4					0,846*	0,768*	0,942*	0,878*
5						0,728*	0,891*	0,898*
6							0,706*	0,69*
7								0,855*
8								

Tabelle 17: Wheezing (2. Durchgang)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,994*	0,986*	0,985*	0,997*	0,897*	0,977*	0,99*	0,878*
2		0,986*	0,983*	0,983*	0,877*	0,986*	0,988*	0,882*
3			0,966*	0,98*	0,882*	0,887*	0,99*	0,906*
4				0,994*	0,889*	0,974*	0,986*	0,86*
5					0,888*	0,885*	0,888*	0,962*
6						0,906*	0,988*	0,964*
7							0,978*	0,93*
8								0,911*

Tabelle 18: Hustenrate (1. Durchgang und Reliabilität)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,988*	0,982*	0,998*	0,987*	0,89*	0,968*	0,791*
2			0,976*	0,988*	0,99*	0,913*	0,971*	0,839*
3				0,979*	0,97*	0,911*	0,955*	0,72*
4					0,988*	0,898*	0,972*	0,827*
5						0,895*	0,978*	0,894*
6							0,89*	0,91*
7								0,861*
8								

Tabelle 19: Hustenrate (2. Durchgang)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1	0,999*	0,998*	0,997*	0,995*	0,937*	0,997*	0,998*	0,998*
2		0,999*	0,998*	0,997*	0,993*	0,996*	0,998*	0,999*
3			0,989*	0,994*	0,923*	0,998*	0,996*	0,997*
4				0,997*	0,926*	0,994*	0,995*	0,995*
5					0,909*	0,924*	0,928*	0,93*
6						0,913*	0,997*	0,998*
7							0,988*	0,999*
8								0,997*

Tabelle 20: Hustenzahl (1. Durchgang und Reliabilität)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1		0,999*	0,989*	0,999*	0,994*	0,91*	0,988*	0,997*
2			0,989*	0,999*	0,993*	0,915*	0,988*	0,998*
3				0,989*	0,98*	0,902*	0,975*	0,981*
4					0,993*	0,914*	0,988*	0,997*
5						0,94*	0,983*	0,993*
6							0,908*	0,918*
7								0,988*
8								

Tabelle 21: Hustenzahl (2. Durchgang)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1	-0,083							
2	-0,019	0,065						
3	0,1	-0,073	0,062					
4	-0,391 ***	0,092	-0,009	0,476 **				
5	-0,246	0,138	-0,036	0,026	0,159			
6	-0,164	-0,036	0,048	-0,038	0,232	0,105		
7	-0,19 ***	-0,051	0,025	0,025	-0,097	0,244	-0,161	
8	0,036	-0,193	0,066	-0,019	-0,248 ***	-0,063	-0,149	0,133

Tabelle 22: Hustenart (1. Durchgang und Reliabilität)

Unter- sucher	1	2	3	4	5	6	7	8
1								
2	0,25							
3	0,25	0,407 ***						
4	0	-0,086	-0,26					
5	0,417 **	0,143	0,185	0,023				
6	0,284 ***	0,083	0,265 **	-0,186	0,117			
7	0,083	0,077	0,07	0,186	0,034	0,19		
8	-0,083	-0,052	-0,021	-0,107	-0,167	-0,012	-0,085	

Tabelle 23: Hustenart (2. Durchgang)

7.5 Abkürzungsverzeichnis

CPH	Chronisch persistierender Husten
GERD	Gastroesophageal Reflux Disease
NERD	Non-Erosive Reflux Disease
UACS	Upper airway cough syndrome
PND	Post-nasal drip syndrome
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
ILSA	International Lung Sound Association
CVA	Cough Variant Asthma
MARS	Marburg Respiratory Sounds Database
FT	Fourier - Transformation
ATS	American Thoracic Society
GINA	Global Initiative for Asthma

7.6 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Wheezing Rate (Auszug aus dem Bewertungsschema)	25
Tabelle 2: Verteilung der Bewertung (Wheezingrate).....	31
Tabelle 3: Alle Abweichungen bei wiederholter Bewertung der Wheezingrate .	33
Tabelle 4: Alle Abweichungen bei der Bewertung der Wheezingrate	34
Tabelle 5: Korrelationskoeffizienten des Parameters Wheezingrate	35
Tabelle 6: Alle Abweichungen bei wiederholter Bewertung von Husten	37
Tabelle 7: Alle Abweichungen bei der Bewertung von Hustenparametern.....	38
Tabelle 8: Hustenparameter	39
Tabelle 9: Korrelation Hustenrate (s) mit Hustenzahl.....	40
Tabelle 10: Modifiziertes Bewertungsschema	44
Tabelle 11: Bewertungsschema anhand der Pilotstudie.....	59
Tabelle 12: Anthropometrische Daten der Patienten	60
Tabelle 13: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Hustenrate.....	62
Tabelle 14: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Zahl der Hustenereignisse .	64
Tabelle 15: Häufigkeitsverteilung beim Parameter Art des Hustens.....	66
Tabelle 16: Wheezing (1. Durchgang und Reliabilität).....	68
Tabelle 17: Wheezing (2. Durchgang)	68
Tabelle 18: Hustenrate (1. Durchgang und Reliabilität).....	69
Tabelle 19: Hustenrate (2. Durchgang)	69
Tabelle 20: Hustenzahl (1. Durchgang und Reliabilität).....	70
Tabelle 21: Hustenzahl (2. Durchgang)	70
Tabelle 22: Hustenart (1. Durchgang und Reliabilität).....	71
Tabelle 23: Hustenart (2. Durchgang)	71

7.7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Wheezing (Trachealkanal).....	8
Abbildung 2: Hustenspektrogramm, aufgezeichnet mit einem Raummikrofon .	10
Abbildung 3: Schematische Darstellung des Studiendesigns	24
Abbildung 4: Abweichung bei wiederholter Bewertung der Wheezingrate	32
Abbildung 5: Abweichung bei der Bewertung der Wheezingrate	34
Abbildung 6: Hustenrate (s) gegen Zahl der Hustenereignisse (n)	41

8. Literaturverzeichnis

Abouzgheib,W., Pratter,M.R., and Bartter,T. (2007). Cough and asthma. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 13, 44-48.

Aweida,D., and Kelsey,C.J. (1990). Accuracy and reliability of physical therapists in auscultating tape recorded lung sounds. *Physiotherapy Canada* 42, 279-282.

Baran,H., Gross,V., Hadjileontiadis,L.J., Koehler,U., and Penzel,T. Marburg respiratory sounds (MARS) database. Abstracts. 2002. 12-9-0020.

Benz,J.W.G. Reliabilitätsuntersuchung zur standardisierten audio-visuellen Bewertung von Wheezing. 2008. Marburg, Univ., Diss., 2008.

Bort,B., Kleemann,S., Koch,R., Reinke,C., Gross,V., and Koehler,U. Nächtliche akustische Symptome bei Patienten mit Rhinosinusitis. 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin[Kongress Abstracts], P249. 2007. 14-4-2007.

Bort,B., Koch,R., Koch,S., Vasilescu,C., Reinke,C., Gross,V., and Koehler,U. Nocturnal long-term recording of respiratory sounds (LTR-RS) in patients with rhinosinusitis. ILSA 2006[Program and abstracts], 41. 2006.

Brooks,D., and Thomas,J. (1995). Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists. *Phys. Ther.* 75, 1082-1088.

Brooks,D., Wilson,L., and Kelsey,C. (1993). Accuracy and reliability of 'specialized' physical therapists in auscultating tape-recorded lung sounds. *Physiother. Can.* 45, 21-24.

Cabot,R.C., and Dodge,H.F. (1925). Frequency characteristics of heart and lung sounds. *JAMA* 1793-1795.

Chang,A.B. (1999). Cough, cough receptors, and asthma in children. *Pediatr. Pulmonol.* 28, 59-70.

Chang,A.B., Gaffney,J.T., Eastburn,M.M., Faoagali,J., Cox,N.C., and Masters,I.B. (2005). Cough quality in children: a comparison of subjective vs. bronchoscopic findings. *Respir. Res.* 6, 3.

Chang,A.B., Newman,R.G., Carlin,J.B., Phelan,P.D., and Robertson,C.F. (1998). Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur Respir J* 11, 462-466.

Cohen,J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioural sciences* Hillsdale NJ: Erbaum.).

Cugell,D.W. (1987). Lung sound nomenclature. *Am. Rev Respir Dis.* 136, 1016.

Davis,R.S., Larsen,G.L., and Grunstein,M.M. (1983). Respiratory response to intraesophageal acid infusion in asthmatic children during sleep. *J. Allergy Clin. Immunol.* 72, 393-398.

Dawson,K.P., Thorpe,C.W., and Toop,L.J. (1991). The spectral analysis of cough sounds in childhood respiratory illness. *J. Paediatr. Child Health* 27, 4-6.

Dethlefsen,U., and Repges,R. (1985). Ein neues Therapieprinzip bei nächtlichem Asthma. *Medizinische Klinik* 80, 44-47.

Dicpinigaitis,P.V. (2006). Chronic cough due to asthma: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129, 75S-79S.

Earis,J.E., Sovijärvi,A.R.A., and Vanderschoot,J. (2000). European Respiratory Society Task Force Report: Computerized Respiratory sounds analysis (CORSA): recommend standards for terms and techniques. *Eur Respir J* 10, 585-649.

Elphick,H.E., Lancaster,G.A., Solis,A., Majumdar,A., Gupta,R., and Smyth,R.L. (2004). Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch. Dis. Child* 89, 1059-1063.

Falconer,A., Oldman,C., and Helms,P. (1993). Poor agreement between reported and recorded nocturnal cough in asthma. *Pediatr. Pulmonol.* 15, 209-211.

Fleiss,J.L., and Cohen,J. (1973). The equivalence of weighted Kappa and the intraclass correlation coefficient as measures of reliability. *Educational and Psychological Measurement* 33, 613-619.

Forgacs,P. (1969). Lung sounds. *Br. J. Dis. Chest* 63, 1-12.

French,C.L., Irwin,R.S., Curley,F.J., and Krikorian,C.J. (1998). Impact of chronic cough on quality of life. *Arch. Intern. Med* 158, 1657-1661.

Godfrey,S., Edwards,R.H., Campbell,E.J., Armitage,P., and Oppenheimer,E.A. (1969). Repeatability of physical signs in airways obstruction. *Thorax* 24, 4-9.

Gross,V. Automatische Analyse von obstruktiven Lungengeräuschen bei Patienten und Probanden. 2006. Marburg, Univ., Diss., 2006.

Gross,V., Penzel,T., Koehler,U., Vogelmeier,C., and Hadjileontiadis,L.J. Multimedia Database "Marburg Respiratory Sounds (MARS)". *EMBS 2003[Conference Proceedings]*, 456-457. 2003. 17-9-2003.

Gross,V., Reinke,C., Dette,F., Koch,R., Vasilescu,D., Penzel,T., and Koehler,U. (2007). Mobile nocturnal long-term monitoring of wheezing and cough. *Biomed. Tech. (Berl)* 52, 73-76.

Gross,V., Reinke,C., Dette,F., and Koehler,U. (2009). [Wheezing during normal breathing as a sign of bronchial obstruction]. *Pneumologie* 63, 6-9.

Harding,S.M., Guzzo,M.R., and Richter,J.E. (1999). 24-h esophageal pH testing in asthmatics: respiratory symptom correlation with esophageal acid events. *Chest* 115, 654-659.

Jones,T.M., Swift,A.C., Calverley,P.M., Ho,M.S., and Earis,J.E. (2005). Acoustic analysis of snoring before and after palatal surgery. *Eur. Respir. J.* 25, 1044-1049.

Kaliner,M.A., Osguthorpe,J.D., Fireman,P., Anon,J., Georgitis,J., Davis,M.L., Naclerio,R., and Kennedy,D. (1997). Sinusitis: bench to bedside. Current findings, future directions. *J Allergy Clin Immunol.* 99, S829-S848.

Kelsall,A., Decalmer,S., Webster,D., Brown,N., McGuinness,K., Woodcock,A., and Smith,J. (2008). How to quantify coughing: correlations with quality of life in chronic cough. *Eur. Respir. J.* 32, 175-179.

Kleemann,S., Bort,B., Koch,R., Reinke,C., Gross,V., and Koehler,U. Zusammenhang zwischen nächtlichen Atemgeräuschen und Reflux. 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin[Kongress Abstracts], P247. 2007. 14-4-2007.

Knocikova,J., Korpas,J., Vrabec,M., and Javorka,M. (2008). Wavelet analysis of voluntary cough sound in patients with respiratory diseases. *J. Physiol Pharmacol.* 59 *Suppl* 6, 331-340.

Koch,R., Bort,B., Kleemann,S., Reinke,C., Gross,V., and Koehler,U. Pilotstudie zur standardisierten computergestützten audiovisuellen Bewertung von Atemgeräuschen. 113. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin[Kongress Abstracts], P248. 2007. 14-4-2007.

Koehler,U., Gross,V., Koch,S., Reinke,C., Penzel,T., Becker,H., and Vogelmeier,C. (2005). [Nocturnal long-term recording of breath sounds in patients with bronchial asthma -- a reasonable diagnostic option?]. *Pneumologie* 59, 872-878.

Koehler,U., Gross,V., Reinke,C., Penzel,T., and Vogelmeier,C. (2003). [Acoustic follow-up of nocturnal bronchial obstruction therapy]. *Pneumologie* 57, 198-201.

Korpas,J., Sadlonova,J., and Vrabec,M. (1996). Analysis of the cough sound: an overview. *Pulm. Pharmacol.* 9, 261-268.

Krajnik,M., mps-Konstanska,I., Gorska,L., and Jassem,E. (2010). A portable automatic cough analyser in the ambulatory assessment of cough. *Biomed. Eng Online.* 9, 17.

Kundel,H.L., and Polansky,M. (2003). Measurement of observer agreement. *Radiology* 228, 303-308.

Laennec,R.T.H. (1819). *De l'auscultation mediate ou traite du diagnostic de maladies des poumons et du coer.*

Landis,J.R., and Koch,G.G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 33, 159-174.

Leher,A., Graf,K., PhoDuc,J.M., and Rammelsberg,P. (2005). Is there a difference in the reliable measurement of temporomandibular disorder signs between experienced and inexperienced examiners? *J. Orofac. Pain* 19, 58-64.

Levy,M.L., Godfrey,S., Irving,C.S., Sheikh,A., Hanekom,W., Bush,A., and Lachman,P. (2004). Wheeze detection: recordings vs. assessment of physician and parent. *J Asthma* 41, 845-853.

Makino,S., Adachi,M., Ago,Y., Akiyama,K., Baba,M., Egashira,Y., Fujimura,M., Fukuda,T., Furusho,K., Iikura,Y., Inoue,H., Ito,K., Iwamoto,I., Kabe,J., Kamikawa,Y., Kawakami,Y., Kihara,N., Kitamura,S., Kudo,K., Mano,K., Matsui,T., Mikawa,H., Miyagi,S., Miyamoto,T., Morita,Y., Nagasaka,Y., Nakagawa,T., Nakajima,S., Nakazawa,T., Nishima,S., Ohta,K., Okubo,T., Sakakibara,H., Sano,Y., Shinomiya,K., Takagi,K., Takahashi,K., Tamura,G., Tomioka,H., Yoyoshima,K., Tsukioka,K., Ueda,N., Yamakido,M., Hosoi,S., and Sagara,H. (2005). Definition, diagnosis, disease types, and classification of asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 136 *Suppl* 1, 3-4.

Martin,R.J., and Banks-Schlegel,S. (1998). Chronobiology of asthma. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* *158*, 1002-1007.

Masoli,M., Fabian,D., Holt,S., and Beasley,R. (2004). The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy* *59*, 469-478.

Morice,A.H. (2002). The epidemiology of chronic cough. *Eur. Respir. Rev.* *85*, 222-225.

Morice,A.H. (2004). Post-nasal drip syndrome--a symptom to be sniffed at? *Pulm. Pharmacol. Ther.* *17*, 343-345.

Morice,A.H., Fontana,G.A., Belvisi,M.G., Biring,S.S., Chung,K.F., Dicipinigaitis,P.V., Kastelik,J.A., McGarvey,L.P., Smith,J.A., Tatar,M., and Widdicombe,J. (2007). ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Respir J* *29*, 1256-1276.

Morice,A.H., Widdicombe,J., Dicipinigaitis,P., and Groenke,L. (2002). Understanding cough. *Eur Respir J* *19*, 6-7.

Moussavi,Z.K., and Aboofazeli,M. Automated extraction of swallowing sounds using a wavelet-based filter. *ILSA 2006[Program and abstracts]*, 47. 2006.

Murata,A., Taniguchi,Y., Hashimoto,Y., Kaneko,Y., Takasaki,Y., and Kudoh,S. (1998). Discrimination of productive and non-productive cough by sound analysis. *Intern. Med.* *37*, 732-735.

Nolte,D., and Berger,D. (1983). On vagal bronchoconstriction in asthmatic patients by nasal irritation. *Eur. J. Respir. Dis. Suppl* *128 (Pt 1)*, 110-115.

O'Shea,J.G. (1989). RENE LAENNEC: His brilliant life and tragic early death. *Scot. Med. J.* 474-477.

Palombini,B.C., Villanova,C.A., Araujo,E., Gastal,O.L., Alt,D.C., Stolz,D.P., and Palombini,C.O. (1999). A pathogenic triad in chronic cough: asthma, postnasal drip syndrome, and gastroesophageal reflux disease. *Chest* 116, 279-284.

Pasterkamp,H., Consunji-Araneta,R., Oh,Y., and Holbrow,J. (1997a). Chest surface mapping of lung sounds during methacholine challenge. *Pediatr. Pulmonol.* 23, 21-30.

Pasterkamp,H., Kraman,S.S., and Wodicka,G.R. (1997b). Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 156, 974-987.

Pasterkamp,H., Montgomery,M., and Wiebicke,W. (1987a). Nomenclature used by health care professionals to describe breath sounds in asthma. *Chest* 92, 346-352.

Pasterkamp,H., Wiebicke,W., and Fenton,R. (1987b). Subjective assessment vs computer analysis of wheezing in asthma. *Chest* 91, 376-381.

Pauwels,R.A., Buist,A.S., Calverley,P.M., Jenkins,C.R., and Hurd,S.S. (2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 163, 1256-1276.

Petsios,K.T., Priftis,K.N., Tsoumakas,C., Perperoglou,A., Hatziagorou,E., Tsanakas,J.N., Androulakis,I., and Matziou,V.N. (2009). Cough affects quality of life in asthmatic children aged 8-14 more than other asthma symptoms. *Allergol. Immunopathol. (Madr.)* 37, 80-88.

Pratter,M.R. (2006). Chronic upper airway cough syndrome secondary to rhinosinus diseases (previously referred to as postnasal drip syndrome): ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129, 63S-71S.

Rabe,K.F., Hurd,S., Anzueto,A., Barnes,P.J., Buist,S.A., Calverley,P., Fukuchi,Y., Jenkins,C., Rodriguez-Roisin,R., van,W.C., and Zielinski,J. (2007). Global

strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* *176*, 532-555.

Riemann,J.F. (2003). [Esophageal reflux]. *Internist (Berl)* *44*, 9-10.

Robertson,C.F., Rubinfeld,A.R., and Bowes,G. (1990). Deaths from asthma in Victoria: a 12-month survey. *Med. J. Aust.* *152*, 511-517.

Scarupa,M.D., Mori,N., and Canning,B.J. (2005). Gastroesophageal reflux disease in children with asthma: treatment implications. *Paediatr. Drugs* *7*, 177-186.

Silkoff,P.E., and Martin,R.J. (1998). Pathophysiology of nocturnal asthma. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* *81*, 378-383.

Smith,J.A., Ashurst,H.L., Jack,S., Woodcock,A.A., and Earis,J.E. (2006a). The description of cough sounds by healthcare professionals. *Cough.* *2*, 1.

Smith,J.A., Cheetham,B.M.G., Earis,J.E., and Woodcock,A.A. (2006b). Cough seconds: A new measure of cough. *Am J Respir Crit Care Med* *165*, A832.

Smith,J.A., Earis,J.E., and Woodcock,A.A. (2006c). Establishing a gold standard for manual cough counting: video versus digital audio recordings. *Cough.* *2*, 6.

SMYLLIE,H.C., BLENDIS,L.M., and Armitage,P. (1965). OBSERVER DISAGREEMENT IN PHYSICAL SIGNS OF THE RESPIRATORY SYSTEM. *Lancet* *40*, 412-413.

Thorpe,C.W., Fright,W.R., Toop,L.J., and Dawson,K.P. (1991). A microcomputer-based interactive cough sound analysis system. *Comput. Methods Programs Biomed.* *36*, 33-43.

Thorpe,C.W., Toop,L.J., and Dawson,K.P. (1992). Towards a quantitative description of asthmatic cough sounds. *Eur Respir J* *5*, 685-692.

Toop,L.J., Thorpe,C.W., and Fright,R. (1989). Cough sound analysis: a new tool for the diagnosis of asthma? *Fam. Pract.* 6, 83-85.

Tosca,M.A., Riccio,A.M., Marseglia,G.L., Caligo,G., Pallestrini,E., Ameli,F., Mira,E., Castelnuovo,P., Pagella,F., Ricci,A., Ciprandi,G., and Canonica,G.W. (2001). Nasal endoscopy in asthmatic children: assessment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Exp. Allergy* 31, 609-615.

Turner-Warwick,M. (1988). Epidemiology of nocturnal asthma. *Am. J. Med.* 85, 6-8.

Urkin,J., Ishay,Y., Bilenko,N., Bar-David,Y., Gazala,E., Mijalovsky,A., and Lapidus,V. (2008). Night-time cough in children with acute wheezing and with upper respiratory tract infection. *Prim. Care Respir. J.* 17, 217-221.

Vizel,E., Yigla,M., Goryachev,Y., Dekel,E., Felis,V., Levi,H., Kroin,I., Godfrey,S., and Gavriely,N. (2010). Validation of an ambulatory cough detection and counting application using voluntary cough under different conditions. *Cough.* 6, 3.

Widdicombe,J.G. (1995). Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 8, 1193-1202.

Wirtz,M., and Caspar,F. (2002). Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität: Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen Hogrefe-Verlag).

Wodicka,G.R., Stevens,K.N., Golub,H.L., Cravalho,E.G., and Shannon,D.C. (1989). A model of acoustic transmission in the respiratory system. *IEEE Trans. Biomed. Eng* 36, 925-934.

Akademische Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren in Marburg die Damen und Herren

Alfke, Arnold, Aumüller, Austermann, Basler, Bastians, Bauhofer, Baum, Beato, Becker, Behr, Berger, Bertalanffy, Besedovsky, Bette, Beyer, Bien, Celik, Cetin, Czubayko, Daut, Dobbstein, Donner-Banzhoff, Dünne, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Ernstberger, Fehrenbach, Funck, Garn, Garten, Gemsa, Göke, Gotzen, Gratz, Grimm, Griss, Groß, Grzeschik, Gudermann, Haake, Happle, Hasilik, Hebebrand, Heeg, Heller, Herzum, Hesse, Höffken, Hoffmann, Hofmann, Hörle, Huber, Hermann-Lingen, Jones, Jungclas, Kaiser, Katschinski, Keller, Kienapfel, Klenk, Klose, Klotz, Köhler, Kolb-Niemann, Koller, Konrad, König, Koolman, Krause, Krebber, Kretschmer, Krieg, Kroh, Kroll, Kuhn, Kuni, Kunz, Lang, Lange, Lenz, Lill, Lohoff, Lorenz, Lutz, Maisch, Maisner, Meissner, Mengel, Mennel, Meyer, Moll, Moosdorf, Mueller, Mutters, Mühlberger, Müller, Neubauer, Nies, Nüsing, Oertel, Pankuweit, Penzel, Pfeiffer, Pieper, Preisig-Müller, Printz, Radsak, Rehder, Remschmidt, Renz, Richter, Rieder, Rosenow, Rothmund, Rupp, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schrader, Schüffel, Schulte-Körne, Schwarz, Seifart, Seitz, Sekundo, Seyberth, Sommer, Sonntag, Sönnichsen, Stachniss, Steiniger, Stelzel, Stempel, Sturm, Vogelmeier, Vogt, Voigt, Wagner, Waldhans, Wehmeier, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. Ulrich Kohler, Prof. Dr. Volker Gross, Prof. Dr. Heinrich Becker und Dipl.-Psych. Thomas Ploch für die Betreuung bei meiner Doktorarbeit, sowie bei meiner Tätigkeit als wissenschaftliche Hilfskraft in den Arbeitsgruppen „Atemantwort“, sowie „Bioakustik und Atemphysiologie“.

Weiterhin danke ich meinen Eltern und meiner Frau Barbara Koch.