

# Inaugural-Dissertation

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie  
Leiter der Klinik: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

---

## **Eine Pilotstudie zur akustischen Langzeitanalyse nächtlicher respiratorischer Symptome bei dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz mittels digitaler Auskultation**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Julian Georg Lumm aus Köln  
Marburg, 2023

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
03.04.2023.

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekan: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. Ulrich Koehler

1. Korreferent: Prof. Dr. Bösner

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>III</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VI</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>8</b>
1.1 Akustische Grundlagen.....	10
1.2 Atem- und Atemnebengeräusche.....	11
1.2.1 Kontinuierliche Atemnebengeräusche.....	15
1.2.2 Diskontinuierliche Atemnebengeräusche .....	16
1.3 Herzinsuffizienz - epidemiologischer Hintergrund, Definition und Pathophysiologie .....	21
1.4 Schlafapnoe-Syndrom und Cheyne-Stokes-Atmung .....	24
1.5 Diagnostische Aussagekraft von Auskultationsbefunden .....	26
1.6 Fragestellung .....	27
<b>2 Methodik</b> .....	<b>29</b>
2.1 Untersuchungskollektiv .....	29
2.2 LEOSound Monitor: das akustische Aufnahmesystem.....	30
2.3 Ablauf der Messung.....	31
2.4 Bewertung der audiovisuellen Messergebnisse .....	32
2.4.1 Orientierende Bewertung mit LEO-Sound Analyzer .....	32
2.4.2 Feinanalyse mit LSA-Rate .....	33
2.4.3 audiovisuelle Bewertungskriterien.....	35
2.5 Statistische Methodik.....	36
2.5.1 Interpretation der Ergebnisse.....	37
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>38</b>
3.1 Patientenpopulation .....	38
3.2 Analyse Crackles.....	42
3.3 Analyse unspezifische Apnoen .....	44
3.4 Analyse Cheyne-Stokes-Atmung .....	44
3.5 Weitere akustische pathologische Auffälligkeiten.....	46
3.5.1 Korrelationen Crackles.....	47
3.5.2 Korrelationen Apnoen .....	49
<b>4 Diskussion</b> .....	<b>51</b>
4.1 Diskussion der Methode .....	51
4.2 Diskussion der Ergebnisse.....	53
4.3 Klinische Relevanz & Ausblick der digitalen Auskultation.....	60

---

<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>63</b>
<b>6</b>	<b>Summary</b> .....	<b>65</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>67</b>
	<b>Anhang</b> .....	<b>73</b>
	Datenmaterial, deskriptive Statistik .....	73
	Verzeichnis meiner akademischen Lehrenden in Marburg.....	75
	Danksagung .....	76

## Abkürzungsverzeichnis

2CD = engl.: two cycle duration

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index

BMI = engl.: Body Mass Index

BNP = Brain Natriuretic Peptide (pg/ml)

CHI = chronische Herzinsuffizienz

CORSA = „Computerized Respiratory Sound Analysis“

COPD = engl.: Chronic obstructive pulmonary disease, dt.: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Crackle = dt.: Rasselgeräusch

CSR = Cheyne-Stokes-Atmung

Epoche = 30-Sekunden Abschnitt der Messung mittels LeoSound

ERS = European Respiratory Society

Hz = Hertz

IPF = engl.: Ideopathic pulmonary fibrosis, dt.: ideopathische Lungenfibrose

IDW = engl.: Initial deflection width

LVEF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion (%)

ms = Millisekunden

NYHA = engl.: New York Heart Association

OSAS = obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Rale = dt.: Rasselgeräusch

Rhonchi = dt.: Brummen

SBAS = schlafbezogene Atemstörung

UKGM = Uniklinikum Gießen Marburg

VHF = Vorhofflimmern

Wheezing = dt.: Pfeifen/Giemen

ZSA = Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Einteilung der Atem- und Atemnebengeräusche mit zugeordneten Krankheitsentitäten	12
Abbildung 2: Normales Atemgeräusch am Rücken (links) im Vergleich zur Trachea (rechts)	14
Abbildung 3: Patient mit Wheezing	16
Abbildung 4: <i>Time expanded wave analysis</i> von simulierten feinen und groben Crackles	17
Abbildung 5: feinblasige Rasselgeräusche bei Linksherzinsuffizienz	20
Abbildung 6: Patient mit spindelförmiger Cheyne-Stokes-Respiration	26
Abbildung 7: Der LEOSound-Rekorder mit drei Mikrofonen	31
Abbildung 8: Positionierung der Mikrophone	31
Abbildung 9: Benutzeroberfläche LEO-Sound Analyzer	33
Abbildung 10: Benutzeroberfläche LSA-Rate am Beispiel Apnoe-Phase	34
Abbildung 11: Kreisdiagramm des Patientenkollektivs nach LVEF (%)	39
Abbildung 12: Verteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien	39
Abbildung 13: Boxplot der Verteilung der Crackles-Ereignisse pro Patienten	43
Abbildung 14: Regelmäßige mitt- bis spätinspiratorische Crackles innerhalb einer 30s-Epoche (beispielhaft mit Pfeilen markiert)	43
Abbildung 15: Apnoe-Phase > 10 Sekunden, Trachealkanal	44
Abbildung 16: spindelförmige Cheyne-Stokes-Atmung, Trachealkanal	44
Abbildung 17: deutliche Bradypnoe bei verlängertem In- & Expirium	46
Abbildung 18: Tachypnoe mit unregelmäßigen kurzen Pausen	46
Abbildung 19: charakteristisches polyphones Geräusch nach längerer Apnoe	46
Abbildung 20: Streudiagramm Crackles & BMI	47
Abbildung 21: Streudiagramm Crackles & LVEF	48
Abbildung 22: ausgeprägte feinblasige inspiratorische Crackles bei einer schwer reduzierten LVEF von 25%	48
Abbildung 23: Streudiagramm Apnoen & LVEF	49
Abbildung 24: Streudiagramm Cheyne-Stokes & BMI	50

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach LVEF	23
Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz nach NYHA	24
Tabelle 3: Interpretation von $\rho$ nach Cohen	37
Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Patienten	38
Tabelle 5: Tabellarische Beschreibung des Patientenkollektivs mit den zugehörigen Ergebnissen in der Messung	40
Tabelle 6: Ergebnisse schlafbezogene Atmungsstörungen	45
Tabelle 7: Übersicht Korrelationsergebnisse	50

# 1 Einleitung

Eines der ältesten diagnostischen Mittel ist die klassische Auskultation des Herzens und der Lunge mit dem Stethoskop. Bereits 1816 erfand René Laënnec das Stethoskop und veröffentlichte drei Jahre später sein Werk *„Die mittelbare Auskultation: oder Abhandlung über die Diagnostik der Krankheiten der Lunge und des Herzens, auf das neue Erforschungsmittel gegründet“* mit eindrücklichen Beschreibungen von Atemnebengeräuschen und Theorien über ihre Entstehungen.<sup>67</sup> Heutzutage wird die klassische Auskultation standardmäßig eingesetzt, dennoch bleibt sie eine stark subjektive Untersuchungsmethode. Komplexe Geräuschemuster und geringe Geräuschintensitäten erschweren die Diagnosestellung und sorgen bei unterschiedlichem Verständnis der Nomenklatur zu Schwierigkeiten in der Vergleichbarkeit von Befunden. Durch technische Fortschritte ist es heutzutage möglich Geräusche aufzuzeichnen, zu verstärken und zu analysieren. Diese Form der digitalen Auskultation bietet eine objektive, ubiquitäre und kostengünstige Alternative in der Detektion von Atemgeräuschen. Es ist sogar möglich akustische Geräusche außerhalb der Wahrnehmung des menschlichen Gehörs zu erfassen und für diagnostische Zwecke zu nutzen.

Die ersten Studien über computerbasierte Lungenauskultation von Forgacs und Mitarbeitern<sup>23</sup> beschäftigten sich bereits 1967 mit der Analyse von Atemgeräuschen und läuteten den Beginn der digitalen Auskultation ein. Weitere Arbeiten von Murphy<sup>51</sup>, Holford und Piirilä et al.<sup>61</sup> befassten sich intensiv mit der akustischen Analyse krankheitstypischer Spezifika von Atemnebengeräuschen. Allen Studien gemeinsam ist die Information, dass Rasselgeräusche bei unterschiedlichen Erkrankungsentitäten (wie z.B. Pneumonie, COPD, Lungenfibrose, Herzinsuffizienz) spezifische differentialdiagnostische Charakteristika aufweisen.<sup>60</sup> Im Folgenden beschäftigten sich viele Wissenschaftler mit der Untersuchung des Nebengeräusches Wheezing – insbesondere bei COPD und Asthma.<sup>56</sup> Der Fokus lag weniger auf der Krankheitsentität der chronischen Herzinsuffizienz, trotz ihrer großen Bedeutung aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht. Konsens ist jedoch

heutzutage, dass sich inspiratorische Rasselgeräusche je nach Ausprägung einer Linksherzinsuffizienz in ihrer Frequenz, Zeitpunkt und Häufigkeit unterscheiden können.<sup>36</sup> Erst seit einigen Jahren existieren verbindliche Standards bezüglich der technischen Anforderungen an ein akustisches Aufnahmesystem, weshalb Vergleiche einzelner Forschungsergebnisse nur bedingt möglich waren. Die meisten Studien basieren ihre Analysen auf kurzzeitigen multi-kanal-Aufzeichnungen. Mit dem LEOSound-Langzeitrekorder ist es nun möglich geworden Atemgeräusche im Sinne eines Langzeit-Stethoskops aufzuzeichnen und anschließend auszuwerten. Die akustische Langzeitanalyse von respiratorischen Symptomen bei der Herzinsuffizienz erlaubt eine Beurteilung der Prävalenz und der Dynamik von pathologischen Nebengeräuschen während der Nacht – wie z.B. von Rasselereignissen. Ebenso kann der stark assoziierte Zusammenhang der Herzinsuffizienz mit schlafbezogenen Atmungsstörungen genauer untersucht werden. Die Literatur gibt für diesen Zusammenhang ein weites Spektrum der Prävalenz von 47-76% an.<sup>4,46</sup> Schlafbezogene Atmungsstörungen werden häufig aufgrund unspezifischer Symptome nicht erkannt.

In dieser Arbeit soll mit Hilfe der digitalen Langzeitauskultation das Auftreten von Crackles und schlafbezogenen Atemstörungen bei dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz untersucht werden. Hierfür wurden insgesamt 37.440 aufgezeichnete 30-Sekunden-Epochen audiovisuell analysiert und pathologische Ereignisse entsprechend erfasst. Darüber hinaus generiert diese klinische Pilotstudie Messdaten, die in Zukunft zum Entwickeln und maschinellen Lernen eines automatischen Crackles-Algorithmus genutzt werden sollen. Bislang gibt es noch keine vergleichbare Studie, welche die Methode LEOSound für die akustische Analyse von nächtlichen Lungengeräuschen bei Herzinsuffizienz über einen Zeitraum von 8 Stunden untersuchte. Im Abschluss der Arbeit soll der Nutzen der akustischen Langzeitregistrierung und der aktuelle Stand der computerbasierten Lungengeräuschanalyse bewertet und eingeordnet werden. Im Folgenden beschäftigt sich die Einleitung mit den akustischen Grundlagen zur Analyse von Geräuschen, der Definition und Einteilung von Atem- und Atemnebengeräuschen, sowie mit den Krankheitsentitäten der chronischen Herzinsuffizienz und den schlafbezogenen Atmungsstörungen.

## 1.1 Akustische Grundlagen

Für das Analysieren von Atemgeräuschen müssen die physikalischen Eigenschaften eines Geräusches berücksichtigt werden. Ein Geräusch ist ein Schallereignis, welches im Gegensatz zu einem Ton oder Klang nicht nur aus periodischen Schwingungen besteht, sondern auch „chaotische“, unregelmäßige Schwingungsmuster enthält. Die Frequenz und Lautstärke ändern sich dabei über die Zeit.<sup>28</sup>

Der Kehrwert der Periodendauer einer Schwingung bildet die Einheit Hertz (Hz). Je höher die Frequenz (Hz) eines Schallereignisses ist, desto höher klingt der Ton oder das Geräusch. Das menschliche Gehör nimmt Frequenzen in einem Bereich von etwa 15 Hz bis 20 kHz wahr.<sup>28</sup>

Je größer die Amplitude einer Schwingung ist, desto lauter erscheint die akustische Wahrnehmung des Geräusches. Das liegt daran, dass mit größerer Amplitude ein höherer Schalleistungs-Pegel erreicht wird. Dieser Zahlenwert wird zur besseren Übersichtlichkeit mit der Einheit Dezibel (dB) bezeichnet. Der normale Hörbereich des Menschen liegt zwischen 0 und 130 dB an der Schmerzgrenze.<sup>28</sup>

Die subjektiv empfundene Lautstärke eines Tones hängt neben dem Schalldruck auch von der jeweiligen Tonhöhe ab, da das menschliche Gehör in bestimmten Frequenz-Bereichen empfindlicher ist. Am empfindlichsten ist das menschliche Gehör für Frequenzen zwischen 2000 und 5000 Hz. Besonders im unteren Bereich des Hörspektrums bei Frequenzen von unter 500 Hz werden deutlich höhere Schalldrücke benötigt, um den gleichen Ton wahrzunehmen.<sup>35</sup> Atem- und Atemnebengeräusche spielen sich in der unteren Hälfte des menschlichen Frequenzbereichs zwischen 100 und 2500 Hertz ab.<sup>36</sup>

Dieser physiologische Umstand erschwert die korrekte Diagnosestellung bei konventioneller Auskultation der Lunge erheblich, da pathologische Atemnebengeräusche wie z.B. Crackles mit ihren typischen Frequenzen zwischen 100 – 200 Hz noch schwieriger wahrgenommen werden.<sup>6</sup>

## 1.2 Atem- und Atemnebengeräusche

### Nomenklatur

Nach Empfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaften American Thoracic Society (ATS) und der International Lung Sound Association (ILSA) wurde eine allgemeine Nomenklatur von Atem- und Atemnebengeräuschen entwickelt. Demnach werden Geräusche grundsätzlich in Atem- und Atemnebengeräusche unterteilt. Das Atemgeräusch wird in tracheal, normal und verstärkt unterschieden. Atemnebengeräusche sind fast immer pathologisch. Atemnebengeräusche unterteilt man im Wesentlichen nach ihrer zeitlichen Dauer in kontinuierliche und diskontinuierliche Atemnebengeräusche.<sup>57</sup>

Nomenklatur der Atem- und Atemnebengeräusche nach ILSA:

Atemgeräusche (immer vorhanden)

- Tracheales Atemgeräusch
- Normales Atemgeräusch
- Bronchiales Atemgeräusch

Nebengeräusche (zusätzlich vorhanden)

- Kontinuierliche Nebengeräusche
  - o Wheezing
  - o Rhonchus
  - o Stridor
- Diskontinuierliche Nebengeräusche
  - o Fine crackles
  - o Course crackles

In Abbildung 1 ist eine Übersicht der Nomenklatur dargestellt mit jeweils zugeordneten Krankheitsentitäten.<sup>36</sup>

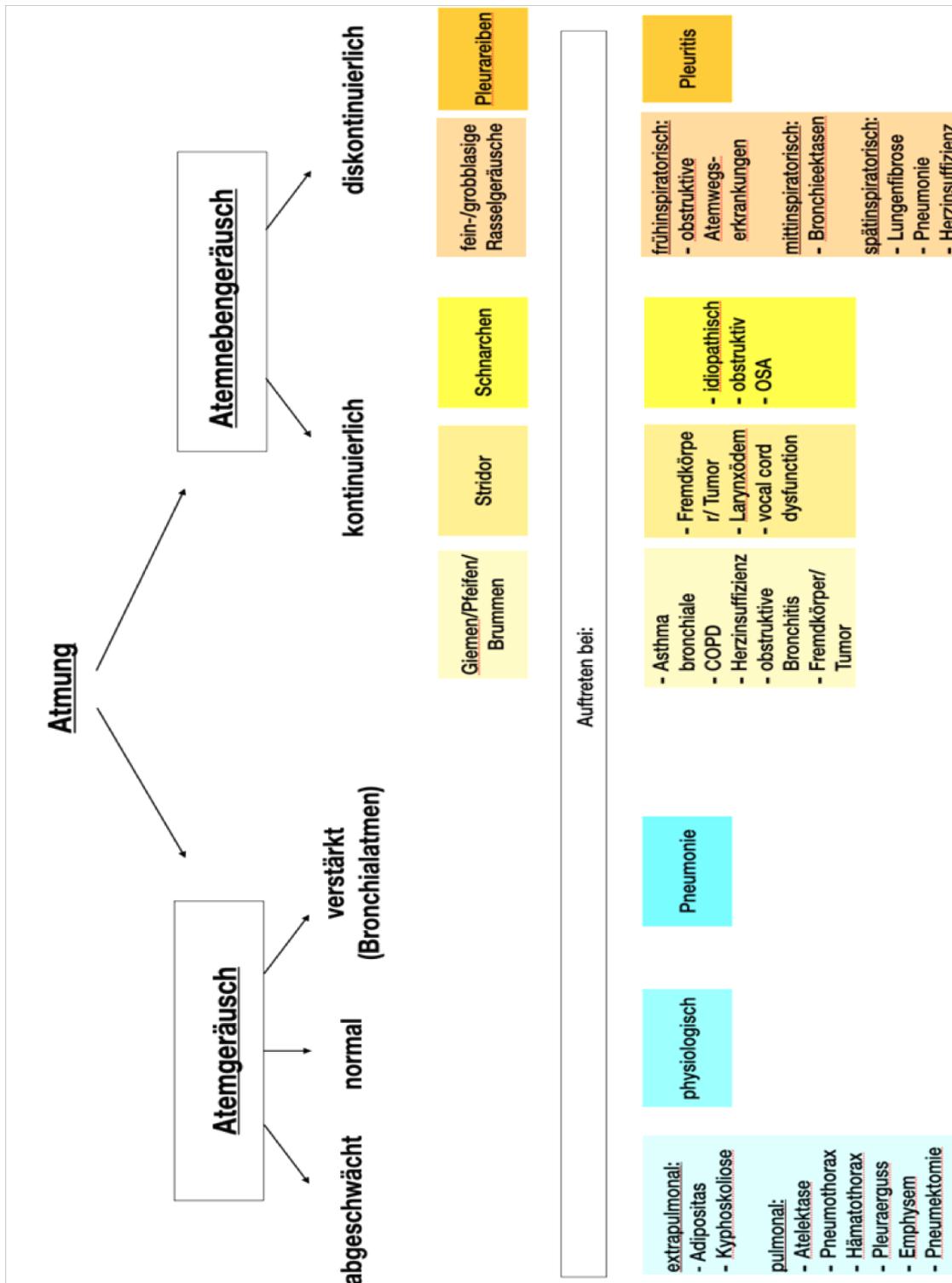


Abbildung 1: Einteilung der Atem- und Atemnebergeräusche mit zugeordneten Krankheitsentitäten

Im Jahr 2000 erarbeitete eine Forschungsgruppe der European Respiratory Society (ERS) Richtlinien zur Durchführung elektronischer Lungengeräuschaufzeichnungen und zur Klassifikation der Messergebnisse. Aus dem englischen Namen dieses Projekts - „Computerized Respiratory Sound Analysis“ - leiteten sich die „CORSA“-Standards ab. Diese sollten eine einheitliche Basis zur besseren elektronischen Erforschung von Atemnebengeräuschen schaffen und legten eine einheitliche physikalische Definition der jeweiligen Atemnebengeräusche fest.<sup>57</sup> Die in dieser Arbeit vorgenommenen Messungen und Auswertungen geschahen auf Basis der CORSA-Leitlinie.

## **Atemgeräusche und ihre Entstehung**

Die Atmung setzt sich zusammen aus einer inspiratorischen und einer expiratorischen Phase. Das Atemgeräusch entsteht durch turbulente Strömungen in den Bronchien und nicht wie häufig angenommen durch das Entfalten/Entblähen der Alveolen. Die Stärke des turbulenten Luftstroms korreliert mit der Lautstärke des Atemgeräusches.<sup>58</sup> Damit ein Atemgeräusch durch Turbulenzen entsteht ist jedoch ein gewisser Mindestatemfluss notwendig.<sup>39</sup> Über die angrenzenden Resonanzkörper wird der Schall über das Lungengewebe und die Brustwand schließlich bis zum Stethoskop weitergeleitet. Das Lungengewebe funktioniert dabei wie ein „Schall-Filter“, sodass es bei der Auskultation über dem Thorax zum Verlust von höheren Frequenzanteilen kommt.<sup>58</sup> Dies wirkt sich auf den Gesamteindruck der mit dem Stethoskop wahrgenommenen Atemgeräusche aus. Das *normale Atemgeräusch* umfasst einen Frequenzbereich von 50 bis >500 Hz. Über der Trachea findet keine derart starke Absorption von höheren Frequenzen statt, weshalb man dort das charakteristische *tracheale Atemgeräusch* mit höheren Frequenzen bis zu 2000 Hz auskultieren kann<sup>25</sup> (vgl. Abbildung 2 aus „Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen [...]“ von Koehler et al.).

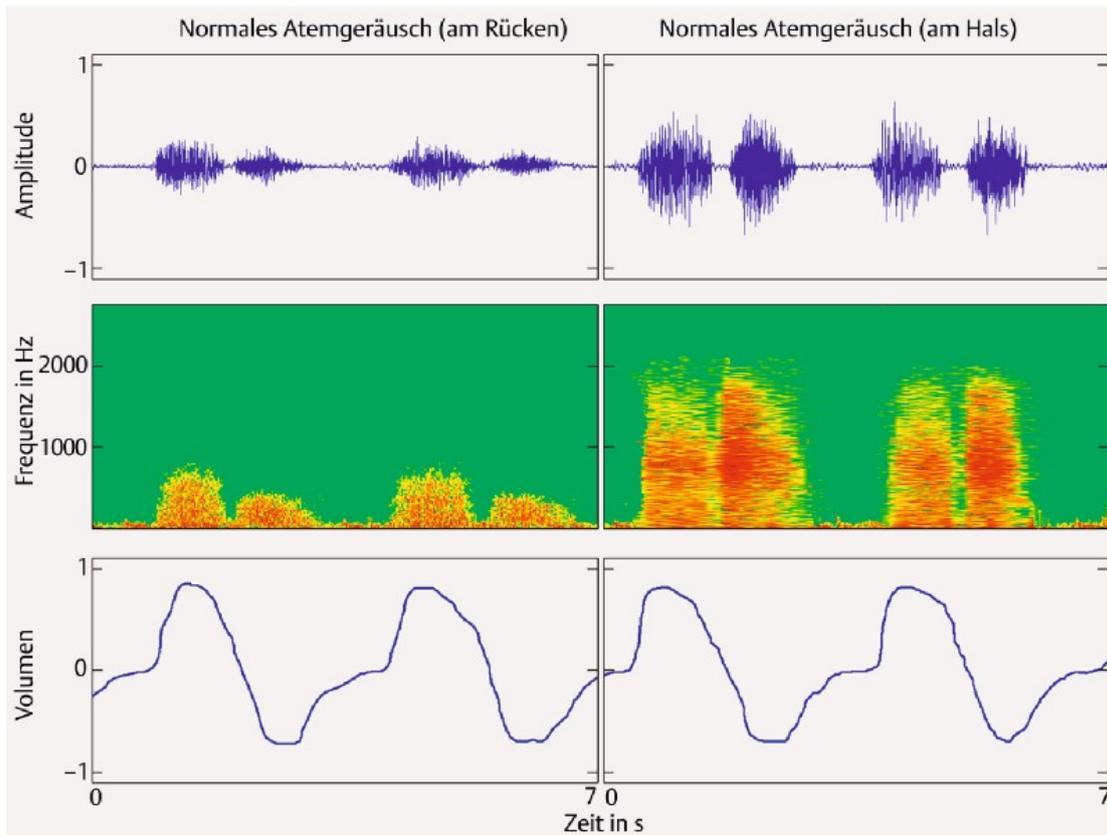


Abbildung 2: Normales Atemgeräusch am Rücken (links) im Vergleich zur Trachea (rechts)

Dargestellt sind zwei Atemzüge (In- und Expiration) über einen Zeitraum von 7 Sekunden. Die Amplitude (oben) beschreibt die Lautstärke, das Frequenzspektrum (Mitte) die Tonhöhe und die zugehörige Atemflusskurve (unten) das Atemvolumen/Zeit. Die Farben des Frequenzspektrums geben die Intensität von gering (grün) bis hoch (rot) an. (Abbildung aus „Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen [...]“ von Koehler et al.)

Im Rahmen von Pathologien kann es zu einer Veränderung der Schallweiterleitung kommen. Durch pneumonische Infiltrate kommt es zu einer Konsolidierung des Lungengewebes und es werden vermehrt hochfrequente Schallanteile weitergeleitet als bei einem physiologischem Lungenparenchym.<sup>10</sup> So führt eine Pneumonie zu einem verstärkten Atemgeräusch. Diesen Auskultationsbefund bezeichnet man als *bronchiales Atemgeräusch*. Analog dazu resultiert eine verminderte Dichte des Lungengewebes – wie bei einem Emphysem – in einer verminderten Schallleitung. Ebenso führt ein verminderter Atemfluss zu einem *abgeschwächten Atemgeräusch*. Die Ursachen hierfür können beispielsweise eine schwere Bronchialobstruktion oder eine Verlegung der Atemwege durch einen Fremdkörper/Tumor sein. Eine Pathologie des

Brustkorbs wie ein Pneumothorax oder ein Erguss führen ebenfalls zu einem abgeschwächten oder aufgehobenen Atemgeräusch.<sup>36</sup>

Im Unterschied zu Atemgeräuschen sind Atemnebengeräusche hinweisend für pathologische Geschehen. Ihr Vorkommen kann diagnostische Hinweise liefern. Beispielsweise führt eine Obstruktion der Bronchien zum Geräuschphänomen *Wheezing*, welches typisch bei COPD- oder Asthma-Erkrankten ist. Neben der Charakteristik des Geräusches (Frequenz, Amplitude, zeitl. Verlauf) spielt auch der Zeitpunkt innerhalb des Atemzyklus eine Rolle bei der differenzialdiagnostischen Überlegung: Frühinspiratorische Rasselgeräusche treten häufiger bei obstruktiven Atemwegserkrankungen auf, spätinspiratorisch auftretende Rasselgeräusche kommen häufiger bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz vor.<sup>60</sup>

### 1.2.1 Kontinuierliche Atemnebengeräusche

Zu den kontinuierlichen Atemnebengeräuschen gehören das hochfrequente Giemen/Pfeifen, das niederfrequente Brummen, sowie das Schnarchen und der Stridor. Im Unterschied zu den diskontinuierlichen Nebengeräuschen dauern sie länger an und besitzen eine musikalische Komponente aufgrund ihrer periodischen Schwingung.<sup>52</sup>

Der oft gebrauchte englische Fachbegriff „Wheezing“ steht im deutschen für das hochfrequente Giemen und gilt als klinisches Zeichen für eine Bronchialobstruktion. Wheezing tritt häufig bei Patienten mit COPD oder Asthma bronchiale auf. Dieses akustische Phänomen entsteht durch Oszillation des vermehrten Sekrets im Zusammenspiel mit verengten Bronchialwänden.<sup>26</sup> Das Geräusch hält typischerweise länger als 80 - 100 ms an.<sup>49</sup> Es werden dabei Frequenzen von 100 bis zu 1000 Hertz erreicht, wobei es innerhalb der Bronchien zu noch höheren Frequenzen kommen kann.<sup>1</sup> Abhängig davon, ob eine einzelne vorherrschende Frequenz kontinuierlich beibehalten wird oder ob gleichzeitig mehrere Frequenzen entstehen, spricht man von mono- oder polyphonem Wheezing.

Tieffrequente kontinuierliche Nebengeräusche mit einer dominierenden Frequenz von ca. 200 Hz oder tiefer werden als „Brummen“ oder „rhonchi“ (engl.) bezeichnet.<sup>52</sup> Rhonchi entstehen durch die Verlegung des Atemwegs mit zähem Schleim. Daher werden sie vor allem bei Erkrankungen mit vermehrtem Bronchialsekret beobachtet. Insbesondere bei der COPD führt die Kombination aus vermehrter Produktion von zähem Schleim und eingeschränkter mukoziliärer Reinigungsfunktion des Epithels zum gehäuften Auftreten von Rhonchi.<sup>36</sup>

Ein generalisiertes Giemen kann neben Asthma bronchiale, akuter obstruktiver Bronchitis und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung auch im Rahmen einer kardialen Grunderkrankung auftreten. Eine schwere Linksherzinsuffizienz kann durch ein interstitielles Ödem in der Bronchialschleimhaut eine Obstruktion erzeugen, welche zu Giemen und Pfeifen führt. Dies bezeichnet man als Asthma cardiale. Tritt das Giemen einseitig auf, liegt ein lokalisierter Prozess vor. Ursächlich könnte z.B. ein Schleimpfropf („mucus plug“), eine Fremdkörperaspiration oder ein Tumor sein. Abhängig von der Schwere der Bronchialobstruktion lässt sich das Giemen sowohl während der Ex- als auch der Inspirationsphase wahrnehmen.<sup>36</sup>

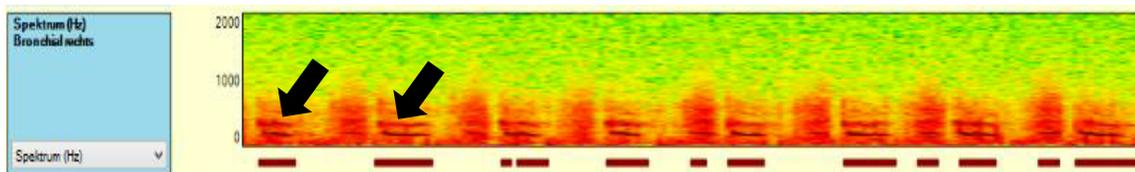


Abbildung 3: Patient mit Wheezing.

Dargestellt sind die Atemnebenengeräusche, aufgezeichnet über die rechte basale Lunge eines Patienten. Auffallend ist das expiratorische *Wheezing* mit gleichzeitig auftretenden (polyphonen), bandförmigen (tonalen) Frequenzen. (Abbildung aus eigenen Aufnahmen des LEO-Sound Analyzer, screenshot.)

### 1.2.2 Diskontinuierliche Atemnebenengeräusche

Rasselgeräusche – auf Englisch „*crackles*“ genannt – zählen zu den diskontinuierlichen Nebengeräuschen. Sie sind kurzlebige, explosive Geräuschereignisse, die vorwiegend inspiratorisch, in manchen Fällen aber auch

expiratorisch auftreten können. Ihre Dauer ist typischerweise kürzer als 20 ms.<sup>64</sup> Sie treten bei verschiedenen Pathologien auf wie z.B. restriktiven Lungenerkrankungen (Lungenfibrose, Asbestose), obstruktiven Atemwegserkrankungen (COPD), Bronchiektasien, Bronchiolitis, Pneumonie und Herzinsuffizienz. Oft korreliert die Anzahl der Rasselereignisse mit der Schwere der Krankheit.<sup>60</sup>

Der Hauptanteil der Frequenzen bei Rasselgeräuschen liegt zwischen 60 – 1200 Hz.<sup>71</sup> Man unterteilt sie in feine (engl.: „fine“) und in grobe (engl.: „coarse“) Rasselgeräusche. Die Einteilung erfolgt dabei anhand akustischer physikalischer Eigenschaften und kann mit Hilfe einer *time-expanded waveform analysis* genauer vollzogen werden.<sup>51</sup> Dabei wird ein Rasselereignis auf einem Zeit-Amplituden-Diagramm dargestellt, auf welchem die Zeitachse so weit gestreckt wird, bis die Wellenform des Geräusches beurteilbar ist. Daraus lassen sich charakteristische Werte für die Dauer der Schwingungen und der Schwingungskomponenten des Rasselgeräusches ableiten. In Abbildung 4 kann man erkennen, dass feine Rasselgeräusche im Vergleich zu groben Rasselgeräuschen einen kürzeren 2CD-Wert (engl.: „2 cycle duration“) besitzen. Dieser beschreibt die Dauer der ersten zwei vollständigen Schwingungen. Als zweiter charakteristischer Unterschied wird die „Initial deflection width“ (Abkürzung: IDW) gemessen. Dafür wird die Dauer der ersten Auslenkung von Beginn des Rasselereignisses bis zur Grundlinie zurück bestimmt. Die CORSA-Leitlinien definieren grobe Crackles mit 2CD >10 ms und feine Crackles mit 2CD <10 ms.

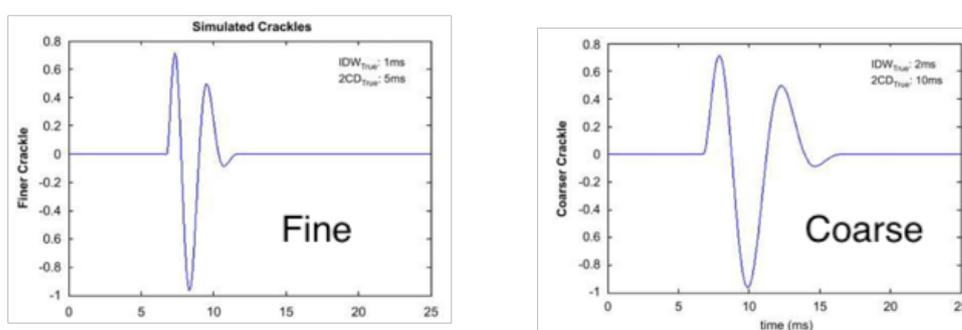


Abbildung 4: *Time expanded wave analysis* von simulierten feinen und groben Crackles, Abbildung aus „*Analysis of Lung Diseases and Detecting Deformities in Human Lung by Classifying Lung Sounds*“, Jayant Mankar, Seite 7<sup>45</sup>

## Entstehung von Rasselgeräuschen

Es gibt mehrere Theorien hinsichtlich der Entstehung von Rasselgeräuschen. René Laënnec, der Erfinder des Stethoskops, wählte in seinem 1819 erschienenem Werk „*Die mittelbare Auskultation [...]*“ über Atemnebengeräusche erstmals die Bezeichnung „Rasseln“. Er assoziierte das Geräusch mit dem präfinalen „Todesrasseln“ von Sterbenden, welche nicht mehr in der Lage waren Speichel oder Schleim reflektorisch zu schlucken oder abzu husten. Es wurde damals allgemein angenommen, dass Luftblasen akkumuliertes Sekret in großen und mittelgroßen Atemwegen passieren und dabei Rasselgeräusche erzeugen. Dagegen sprach allerdings, dass Rasselgeräusche nach Hustenmanövern noch immer vorhanden waren und dass sie vorwiegend nur während der Inspiration auftraten. Luft, die an einer Stelle Sekret passiert, würde vermutlich auch bei der Expiration Geräusche erzeugen.<sup>23</sup>

In 1967 schlussfolgerte Paul Forgacs nach ausführlichen Untersuchungen Folgendes: „*Crackles are miniature explosions, heard much more often during inspiration than during expiration. [...] Clearly, these explosive sounds cannot be generated by some evanescent substance-they must come from some structure built into the fabric of the lung, which is brought into play by a recurrent pressure or volume event, and can be modified by gravity.*“<sup>23</sup>

Heutzutage geht man davon aus, dass *feine* Rasselgeräusche durch das explosionsartige Öffnen zuvor kollabierter kleinerer Atemwege entstehen.<sup>36</sup> Ursächlich für das Kollabieren der kleinen Atemwege sind pathologische Prozesse wie z.B. eine chronische systemische Inflammation, Fibrosierung oder Versteifung des Lungengewebes durch ein peribronchiales Ödem aus infiltrativ-entzündlichen Zellen. Sowohl bei der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung als auch bei der chronischen Herzinsuffizienz lassen sich entzündliche Veränderungen im Lungenparenchym feststellen. Durch die Abnahme der elastischen Rückstellkräfte des Lungengewebes kommt es zu einem frühzeitigen Kollaps der kleineren Atemwege bei der Expiration. In den Alveolen hinter dem Verschluss kommt es anschließend bei fortschreitender Inspiration zu einem Unterdruck und einer steigenden transpulmonalen Druckdifferenz. Das plötzliche Öffnen des Verschlusses führt zu einem schlagartigen Druckausgleich, der die

Bronchialwände zum Oszillieren bringt und somit das *spätinspiratorische* Rasselgeräusch generiert.<sup>23,24,42</sup>

Analog dazu treten *expiratorische* Crackle-Geräusche durch den plötzlichen Verschluss kleinerer Atemwege auf - allerdings ist dieser Prozess deutlich weniger energiereich. Rasselereignisse entstehen also durch das plötzliche Öffnen oder Verschließen einzelner Atemwege.<sup>23</sup> Diese Beobachtungen ließen sich vereinbaren und vorhersagen mit der 1983 von Fredberg und Holford entwickelten *stress-quadrupole-relaxation Hypothese* zur Entstehung von Crackles.<sup>24</sup> Mit diesem mathematischen Modell konnte der Einfluss des Durchmessers der jeweils beteiligten Atemwege gezeigt werden: feine Rasselgeräusche entstehen in kleineren Atemwegen, grobblasige in Atemwegen größeren Kalibers. Diese These wurde 2009 von Vyshedskiy et al. mittels elektronischer Auskultation von Rasselgeräuschen unterschiedlicher Ätiologie bestätigt.<sup>77</sup>

*Grobblasige* Rasselgeräusche werden häufig bei der Linksherzinsuffizienz, COPD, Bronchiektasien und der Pneumonie gehört. Sie entstehen in den großen Atemwegen und ein Zusammenhang mit Flüssigkeits- bzw. Sekretretention wird vermutet.<sup>36</sup> Als Entstehungsmechanismen werden das Eröffnen von Luftblasen im Bronchialsekret oder ein explosionsartiger Gasdruckausgleich durch das Eröffnen zuvor verschlossener Bereiche diskutiert.<sup>50</sup>

Das Auftreten von Rasselgeräuschen wird generell als pathologisch gewertet, kann jedoch auch bei kardio-respiratorisch gesunden Menschen vorkommen. Erklärbar ist die Geräuschenentstehung durch das Entfalten von atelektatischen Lungenbereichen, weshalb diese Art von feinen Rasselgeräuschen insbesondere durch tiefe Inspiration produzierbar sind. In der Regel verschwinden sie nach ein oder zwei tieferen Atemzügen.<sup>36</sup> Bei älteren und bettlägerigen Menschen konnte eine Zunahme an Rasselgeräuschen nachgewiesen werden. Dies liegt vermutlich am Alterungsprozess der Lungenarchitektur, welcher mit einer Abnahme der Elastizität einhergeht. Bei gleichzeitig vermindertem Tidalvolumen kommt es zum vermehrten Verschluss der kleinen Atemwege, welche sich im Anschluss bei der Inspiration wieder explosionsartig eröffnen.<sup>15</sup>

### 1.2.2.1 Rasselgeräusche bei Herzinsuffizienz

Bettencourt, Piirilä, Al Jarad und Ponte et al. konnten in ihren Studien erfolgreich belegen, dass Rasselgeräusche verschiedener Pathologien sich unterscheiden und anhand ihrer physikalischen Eigenschaften, sowie dem Zeitpunkt innerhalb des Atemzyklus, voneinander abgegrenzt werden können.<sup>2,9,62</sup>

Inspiratorische Rasselgeräusche bei Linksherzinsuffizienz imponieren abhängig von der Schwere der Insuffizienz grob- bis feinblasig und treten überwiegend mitt- bis spätinspiratorisch auf. Die Häufigkeit der Rasselgeräusche korreliert mit der Schwere der Herzinsuffizienz.<sup>36</sup>

Am besten lassen sich die Rasselgeräusche in den basalen Abschnitten der Lungenflügel auskultieren. Piirilä et al. konnten mittels computerbasierter Lungengeräusch-Analyse zeigen, dass Crackles bei Herzinsuffizienz grobblasiger erscheinen als Crackles, die durch idiopathische Lungenfibrose verursacht wurden. Die Rasselereignisse zeigten einen durchschnittlichen 2CD-Wert von 11.8 ms und erstreckten sich bis in die spätinspiratorische Phase.<sup>61</sup> Vyshedskiy et al. untersuchten 2005 die Atemnebergeräusche von 17 herzinsuffizienten Patienten mit einem Multikanal-Mikrophon für 20 Sekunden. Dabei konnte eine durchschnittliche Crackle-Frequenz von 311 +/- 62 Hz festgestellt werden.<sup>78</sup> Einige Jahre später konnte die gleiche Arbeitsgruppe belegen, dass sich Rasselgeräusche durch Atemmanöver wie vertiefte Atmung oder Husten weder in der Frequenz noch in ihrer Häufigkeit signifikant ändern.<sup>79</sup>

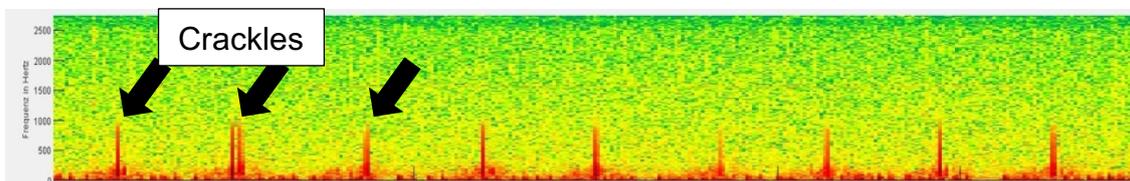


Abbildung 5: feinblasige Rasselgeräusche bei Linksherzinsuffizienz

Es sind die über dem basalen Anteil der Lunge abgeleiteten Atemgeräusche eines Patienten mit schwerer Linksherzinsuffizienz zu sehen. Die feinen spätinspiratorischen Crackles (schwarzer Pfeil) zeigen sich als spitze vertikale Ausschläge mit einer Frequenz bis ca. 1000Hz. (Abbildung aus eigenen Aufnahmen, screenshot aus LSA-Rate Software)

### 1.3 Herzinsuffizienz - epidemiologischer Hintergrund, Definition und Pathophysiologie

In dieser Studie sollen die Atemnebengeräusche von Patienten mit Herzinsuffizienz analysiert werden, daher wird im Folgenden epidemiologischer Hintergrund, Definition und Pathophysiologie der Herzinsuffizienz zusammenfassend dargestellt.

Die chronische Herzinsuffizienz ist heutzutage eine der häufigsten und kostenintensivsten Erkrankungen. Im Jahr 2006 meldete das statistische Bundesamts, dass die Herzinsuffizienz mit ca. 317.000 Fällen der häufigste Grund für einen stationären Krankenhausaufenthalt war.<sup>75</sup> Dies verursachte Kosten im deutschen Gesundheitswesen in Höhe von 2,9 Milliarden Euro.<sup>54</sup> Im Jahr 2019 betrug die Anzahl ca. 487.000. Durch die epidemiologische Entwicklung der Bevölkerung und verbesserte Überlebenschancen durch medizinischen Fortschritt zeigt die Prävalenz und Inzidenz der chronischen Herzinsuffizienz im Alter einen steilen Anstieg in den letzten Jahren.<sup>54</sup> Ihre Bedeutung aus medizinischer und gesundheitsökonomischer Sicht gebietet die weitere Erforschung der therapeutischen und diagnostischen Möglichkeiten.

In der nationalen Versorgungsleitlinie ist die Herzinsuffizienz folgend definiert: *„Bei der Herzinsuffizienz ist das Herz nicht mehr in der Lage, den Organismus mit ausreichend Blut und Sauerstoff zu versorgen, um einen stabilen Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen zu gewährleisten. [...] Klinisch liegt dann eine Herzinsuffizienz vor, wenn typische Symptome wie z. B. Dyspnoe, Müdigkeit (Leistungsinderung) und/oder Flüssigkeitsretention auf dem Boden einer kardialen Funktionsstörung bestehen.“*<sup>53</sup>

#### Pathophysiologie

Ursächlich für die chronische Herzinsuffizienz ist in der Regel (70-90%) eine langjährig bestehende KHK, eine arterielle Hypertonie oder die Kombination beider.<sup>68</sup> Typischerweise verläuft die pathologische Sequenz über die arterielle Hypertonie zur KHK, zum Myokardinfarkt und resultiert in einer ischämischen

Kardiomyopathie. Weitere Ursachen sind nicht-ischämische Kardiomyopathien, Herzklappenerkrankungen, Arrhythmien oder Perikarderkrankungen.

Anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) lässt sich die Herzinsuffizienz gemäß der Leitlinie der *European Society of Cardiology (ESC)*<sup>48</sup> in drei Gruppen unterteilen:

**HFrEF** („*Heart Failure with reduced Ejection Fraction*“):

Bei der Herzinsuffizienz mit reduzierter Auswurffraktion kommt es zur Abnahme der Kontraktionsfähigkeit und des Schlagvolumens der Systole. Meistens liegt ein initialer Myokardschaden vor, z. B. durch ausgeprägte KHK, Myokardinfarkt, Myokarditis. Die LVEF liegt bei häufig gleichzeitiger linksventrikulärer Dilatation unter 40%.<sup>3</sup>

**HFmrEF** (“*Heart Failure with mildly reduced ejection fraction*“):

Diese Form der Herzinsuffizienz wird definiert durch eine mäßig eingeschränkte LVEF von 41-49% einhergehend mit klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz. Zu Beginn der Herzinsuffizienz können die Symptome nicht stark ausgeprägt sein.<sup>48</sup>

**HFpEF** („*Heart Failure with preserved Ejection Fraction*“):

Bei der Herzinsuffizienz mit erhaltener Auswurffraktion bleiben LVEF und das linksventrikuläre Volumen erhalten. Es kommt zur Hypertrophie und zu fibrotischen Veränderungen der Ventrikelwand, welche vor allem aus einer Störung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels resultieren. Pathophysiologisch ist die HFpEF noch nicht umfassend geklärt, vermutet werden jedoch mikrovaskuläre Störungen durch inflammatorische Prozesse im Rahmen von chronischen Erkrankungen, wie z.B. Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie oder COPD.<sup>3</sup>

Aufgrund unspezifischer Symptome ist das korrekte Stellen der Diagnose nicht immer trivial. Gemeinsame Risikofaktoren (Alter, Nikotinabusus, chronisch persistierende systemische Inflammation) und überlappende Symptome mit anderen Erkrankungen wie z.B. der COPD erschweren den diagnostischen Prozess. Am häufigsten treten die Symptome Dyspnoe und Ödeme an den

Beinen auf. Die Vorhersagewahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer CHI steigt mit dem Auftreten mehrerer klinischer Symptome gleichzeitig. Dyspnoe, gestaute Jugularvenen, periphere Ödeme und pulmonale Rasselgeräusche weisen in der Kombination eine hohe Assoziation mit einer Herzinsuffizienz auf.<sup>53</sup>

Entscheidend für die zuverlässige Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz ist der Nachweis einer systolischen oder diastolischen Dysfunktion. Zur Basisdiagnostik gehört eine Labordiagnostik mit ggf. BNP/NT-proBNP und ein 12-Kanal-EKG. Das Brain-Natriuretic-Peptide oder NT-proBNP besitzt einen hohen negativen prädiktiven Wert und kann das Vorliegen einer Herzinsuffizienz mit relativ hoher Sicherheit ausschließen, wenn bestimmte Schwellenwerte nicht überschritten werden.<sup>3</sup> Der diagnostische Goldstandard ist die echokardiografische Beurteilung der ventrikulären Funktion des Herzens. Dabei wird die LVEF typischerweise im Zweikammerblick beurteilt. Entsprechend dem Konsensus der American Society of Echocardiography und der European Association of Cardiovascular Imaging von 2015 werden die Schweregrade in folgende Grenzwerte eingeteilt<sup>41</sup>:

<b>Echokardiografischer Herzinsuffizienz-Schweregrad</b>	<b>LVEF Grenzbereiche für Frauen</b>	<b>LVEF Grenzbereiche für Männer</b>
Normalbefund	≥ 54%	≥ 52%
Leicht	41-53%	41-51%
Mittelgradig	30-40%	
Schwer	< 30%	

Tabelle 1: Einteilung der Herzinsuffizienz nach LVEF gemäß der European Association of Cardiovascular Imaging von 2015 <sup>41</sup>

Zur klinischen Einschätzung und Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienztherapie eignet sich die Messung der funktionalen Kapazität in konkreten Alltagssituationen. Klinisch anamnestisch wird dazu die Herzinsuffizienz nach der NYHA-Klassifikation in vier subjektive Schweregrade unterteilt:

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden
I	Herzkrankheit (objektiver Nachweis einer kardialen Dysfunktion) ohne körperliche Limitationen
II	Beschwerden bei mindestens mittelschwerer körperlicher Belastung (z.B. zwei Stockwerke Treppensteigen)
III	Beschwerden bei leichter körperlicher Belastung (z.B. ein Stockwerk Treppensteigen)
IV	Beschwerden in Ruhe

Tabelle 2: Stadien der Herzinsuffizienz nach NYHA <sup>53</sup>

## 1.4 Schlafapnoe-Syndrom und Cheyne-Stokes-Atmung

In dieser Arbeit wurden schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) von Patienten mit Herzinsuffizienz im Rahmen der akustischen Erfassung der Atemgeräusche aufgezeichnet. Das Vorliegen von SBAS war kein Einschlusskriterium, lag jedoch aufgrund der häufigen Komorbidität bei Herzinsuffizienz oft vor. Aus diesem Grund folgt eine kurze Zusammenfassung über das Schlafapnoe-Syndrom und die Cheyne-Stokes-Respiration.

Das Schlafapnoe-Syndrom zählt zu den schlafbezogenen Atemstörungen und wird unterschieden in die zentrale und obstruktive Schlafapnoe. Das obstruktive Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom (OSAS) ist definiert durch mechanische periodisch wiederkehrende Obstruktionen. Dabei entsteht unter anderem durch einen nachlassenden Muskeltonus der Pharynxmuskulatur eine Obstruktion des oberen Atemwegs. Es kommt zu einem Abfall der Sauerstoff- und einem Anstieg der CO<sub>2</sub>-Konzentration im Blut. Daraufhin reagiert der Körper mit Arousals („Weckreaktion“) und verstärkter Atemarbeit, wobei sich die oberen Atemwege – häufig von lautem Schnarchen begleitet - wieder öffnen. Die Beeinträchtigung des Schlafes resultiert in einer verstärkten Tagesschläfrigkeit und in einem erhöhtem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen.<sup>63</sup> Nach der ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders 3rd Edition) haben 3–7 % der

erwachsenen Männer und 2–5 % der erwachsenen Frauen ein Schlafapnoe-Syndrom.<sup>69</sup> Das Erkrankungsrisiko steigt mit zunehmendem Lebensalter und mit kardiovaskulären Vorerkrankungen.<sup>63</sup>

Bei der zentralen Apnoe (CSA) kommt es durch mangelnde Stimulation des zentralen Atemzentrums zu einer Störung der Atmung ohne Obstruktion der oberen Atemwege. Während der gesamten Dauer des sistierenden Luftflusses fehlt die inspiratorische Atmungsanstrengung.<sup>69</sup> Im Gegensatz zum OSAS liegt dabei ein Aktivierungsproblem der thorakoabdominellen Atembewegungen vor. Die zentrale Apnoe ist assoziiert mit schweren Formen der chronischen Herzinsuffizienz (CHI). Oldenburg et al und Javaheri et al zeigten in ihren Studien eine Prävalenz von ca. 30 – 40% zentraler Schlafapnoe bei CHI.<sup>32,55</sup> Damit ist die zentrale Schlafapnoe die häufigste Atmungsstörung bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Häufig kommt sie als Cheyne-Stokes-Respiration - eine Sonderform der CSA - zum Ausdruck. Trotz dieser Häufigkeit wird die Diagnose oft übersehen, da sich die Symptome unspezifisch äußern und zum Teil überlappend mit denen der Herzinsuffizienz sind. Neben Unsicherheiten in der genauen Prävalenz besteht keine eindeutige Studienlage bezüglich der prognostischen Relevanz von zentraler Apnoe mit CSR bei Patienten mit Herzinsuffizienz.<sup>70</sup> In einer kürzlich veröffentlichten Studie von Koehler und Mitarbeitern erwies sich CSR lediglich als ein Marker für den Schweregrad der Herzinsuffizienz, aber nicht als unabhängiger Prädiktor für die Gesamtsterblichkeit oder die Notwendigkeit einer Herztransplantation.<sup>37</sup>

Die Cheyne-Stokes Respiration (CSR) ist eine Sonderform der zentralen Apnoe. Durch verzögerte Reaktionen des Atemzentrums auf den schwankenden CO<sub>2</sub>-Partialdruck kommt es zu sekundenlangen Apnoen, sowie einem periodischen An- und Abstieg des Atemvolumens.<sup>43</sup> Bei der CHI werden diese überschießenden Reaktionen aufgrund einer verlängerten Zirkulationszeit zwischen Alveoli und Hirnstamm verstärkt.<sup>16</sup> Wird die Atemtiefe im zeitlichen Verlauf aufgezeichnet, erscheint sie durch die periodische Zu- und Abnahme spindelartig (siehe Abbildung 6). Die CSR kann sowohl im Schlaf, als auch im Wachzustand bei Ruhe oder bei sportlichen Aktivitäten auftreten. Benannt ist sie nach John Cheyne (1777–1836) und William Stokes (1804–1878).<sup>59</sup>

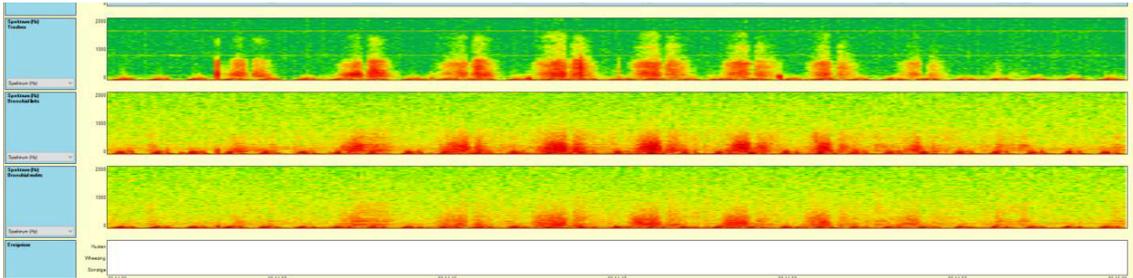


Abbildung 6: Patient mit spindelförmiger Cheyne-Stokes-Respiration  
(Abbildung aus eigenen Aufnahmen, LeoSound Analyzer, screenshot)

Zur Quantifizierung von Atmungsstörungen kann der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) verwendet werden. Dieser gibt die durchschnittliche Anzahl von Apnoen (>10s Reduktion des Atemflusses >80%) und Hypopnoen (>10s Reduktion des Atemflusses >30% & Sauerstoffsättigungsabfall >3% oder Weckreaktion) pro Schlafstunde an. Ab einem AHI >5 besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Ab diesem Grenzwert liegt eine leichte schlafbezogene Atmungsstörung vor. Eine mittelgradige Störung liegt bei einem Indexwert > 15/h und eine schwere schlafbezogene Atmungsstörung ab einem AHI  $\geq 30/h$  vor.<sup>31</sup>

## 1.5 Diagnostische Aussagekraft von Auskultationsbefunden

Auskultationsbefunde wie z.B. Crackles oder Wheezing besitzen nicht die gute diagnostische Aussagekraft, welche im klinischen Alltag häufig propagiert werden. Das Vorhandensein von Crackles weist eine Sensitivität von ca. 60% und eine Spezifität von ca. 70% auf das Vorliegen einer akuten Herzinsuffizienz auf.<sup>47,81,83</sup> Die positive Likelihood-Ratio beträgt 1.8 (Konfidenzintervall 1.5–2.1).<sup>47</sup> Ebenso gibt es keinen einzelnen Untersuchungsbefund durch den die Diagnose einer akuten Herzinsuffizienz deutlich unwahrscheinlicher gemacht wird.<sup>47</sup>

Eine höhere Vorhersagewahrscheinlichkeit wird durch die gleichzeitige Prävalenz von mehreren klinischen Symptomen wie unter anderem gestaute Jugularvenen, 3. Herzschlag und Rasselgeräusche erreicht.

## 1.6 Fragestellung

Eine klinische Pilotstudie ist eine Untersuchung, welche die Durchführbarkeit von Methoden und Abläufen für eine spätere Studie in größerem Maßstab testet oder nach möglichen Effekten und Zusammenhängen sucht, die es wert sein könnten, in einer späteren größeren Studie weiterverfolgt zu werden.<sup>20</sup> Lancaster et al. beschreibt mögliche Problemfelder einer klinischen Studie, bei denen eine Pilotstudie sinnvoll sein kann: Erstellen der Grundlagen für eine Fallzahlplanung, Überprüfung der Integrität eines Studienprotokolls, Überprüfung der Datensammlung, Praktikabilität der Randomisierungsprozedur, Patientenrekrutierung, Studienintervention (Durchführbarkeit und Akzeptanz), Auswahl einer geeigneten Zielgröße.<sup>40</sup>

Das Ziel dieser Pilotstudie ist die Machbarkeitsuntersuchung der akustischen Langzeit-Registrierung durch das LEOSound-Aufzeichnungsgerät und die anschließende Analyse nächtlicher respiratorischer Symptome der dekompensierten chronischen Herzinsuffizienz. Die Pilotierung ist hierbei primär explorativer Natur, da diese Messung in dieser Art und Weise zum ersten Mal durchgeführt wird. Durch diese Pilotstudie soll geprüft werden, ob Crackles mit dieser Methode grundsätzlich objektivierbar sind. Langzeitmessinformationen der Herzinsuffizienz können in Zukunft möglicherweise hilfreich bei der Überwachung und Anpassung einer Therapie sein. Zudem sollen die Aufzeichnungen und Messergebnisse zukünftig für das maschinelle Lernen eines sich in der Entwicklung befindlichen Crackles-Detektier-Algorithmus genutzt werden und somit für Folgestudien hilfreich sein. In einer weiteren zukünftigen Studie sollen außerdem lungengesunde Probanden analysiert werden, sodass eine Fallzahlplanung für größer angelegte Studien ermöglicht wird.

Vor diesem Hintergrund sollen folgende Fragen beantwortet werden:

1. *Kann man mit dem LEOSound verlässlich Crackles bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz registrieren?*

2. *Wie hoch sind die Prävalenzen von nächtlichen Crackles und schlafbezogenen Atemstörungen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz?*
3. *Wie sind Crackles und schlafbezogene Atemstörungen mit LVEF und BMI bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz assoziiert?*

In der Diskussion soll zum Abschluss folgende Forschungsfrage behandelt werden:

4. *Welche klinische Relevanz und Zukunftsaussicht haben Methoden der digitalen Auskultation wie der LEOSound?*

## 2 Methodik

Das Primärziel der Studie war die Diskriminierung der Lungengeräusche von COPD- und CHF-Patienten anhand von akustischen Messungen der Atemnebengeräusche zu verbessern. Zusätzlich wurden im Rahmen der stationären Routineuntersuchungen Langzeitmessungen durchgeführt.

In einer Subgruppe wurden die nächtlichen schlafbezogenen Atemgeräusche bei 13 Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz mit einem akustischen Langzeit-Rekorder über einen Zeitraum von acht Stunden aufgezeichnet. Anschließend wurde jede einzelne 30-Sekunden-Epoche der insgesamt 37.440 von einem erfahrenen Untersucher audiovisuell analysiert und pathologische Ereignisse wurden tabellarisch erfasst. Im Anschluss folgte eine statistische Auswertung.

### 2.1 Untersuchungskollektiv

#### Patienten

Im Rahmen dieser Pilotstudie wurden die Atemgeräusche bei 13 Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz beiderlei Geschlechts und unterschiedlichen Alters über einen Zeitraum von 8 Stunden aufgezeichnet. Eine begleitende schlafbezogene Atemstörung war nicht obligat für eine Aufnahme in die Studie. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über die kardiologische Station des UKGM. Folgende Einschlusskriterien wurden festgelegt:

- diagnostizierte dekompensierte chronische Linksherzinsuffizienz mit einer LVEF <40% und/oder einer Erhöhung der natriuretischen Peptide BNP > 35pg/ml (Referenzwert  $\leq$  35pg/ml) und/oder NT-proBNP > 125pg/ml (Referenzwert  $\leq$  125pg/ml) (Definition der klinischen Dekompensation: Verschlechterung der Symptomatik, die zu einer Einweisung führt)
- mit dem Stethoskop hörbare Rasselgeräusche

Ausschlusskriterien waren die folgenden Diagnosen:

- obstruktive Lungenerkrankung (z.B. COPD)
- restriktive Lungenerkrankungen (z.B. Lungenfibrose)

- schwere Infektionserkrankungen (z.B. Tuberkulose, Pneumonie)

Alle Studienteilnehmer wurden über den Hintergrund und das Ziel der Studie, sowie den Ablauf der Messungen aufgeklärt. Es wurde zudem eine schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Ein Zurücktreten von der Studie war zu jedem Zeitpunkt möglich.

Nach ausgiebiger Literaturrecherche ergab sich keine Grundlage, die eine statistisch fundierte Fallschätzung ermöglichte, da die standardisierte Messung von Crackles mittels Lung-Sounds Langzeit-Messung ein neues Verfahren ist. Vor Studienbeginn wurde eine Genehmigung der zuständigen Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg eingeholt. (Az.: 28/18)

## **2.2 LEOSound Monitor: das akustische Aufnahmesystem**

Die Atemgeräusche wurden mit dem LEOSound System der Firma Löwenstein Medical aufgenommen (Abb. 7). Der LEOSound-Rekorder ist in seiner Funktion vergleichbar einem „Langzeitstethoskop“ und ermöglicht die objektive Erfassung und Analyse von akustischen respiratorischen Symptomen über einen Zeitraum bis zu 24 Stunden. Das Gerät besitzt vier Aufnahme-Kanäle: drei für direkt abgeleitete Körpergeräusche des Patienten und einen für Umgebungsgeräusche. Die Lungengeräusche werden mittels drei farblich unterschiedlich gekennzeichnete Mikrophone direkt von der jeweiligen Körperstelle abgeleitet und auf einer SD-Card gespeichert. Es werden die Kanäle „Trachea“, „Bronchial links“ und „Bronchial rechts“ aufgezeichnet. Das System arbeitet mit einer Abtastrate von 5.512 Hz. Während der Aufnahme lässt sich das System in einer kleinen Umhängetasche praktisch am Patienten tragen. Die zugehörige Software „LEOSound-Analyzer“ ermöglicht eine Programmierung von Patientendaten und Aufnahmezeitpunkt, sodass die Aufnahme z.B. während des Schlafes automatisch gestartet werden kann. Nach der Aufnahme erfolgt die Datenübertragung zum Computer über einen USB-Port.



Abbildung 7: Der LEOSound-Rekorder mit drei angeschlossenen Mikrofonen (Abbildung aus Broschüre der Firma Löwenstein Medical)

### 2.3 Ablauf der Messung

Die Mikrofone des LEOSound-Messgeräts wurden - wie in Abbildung 8 dargestellt - platziert:

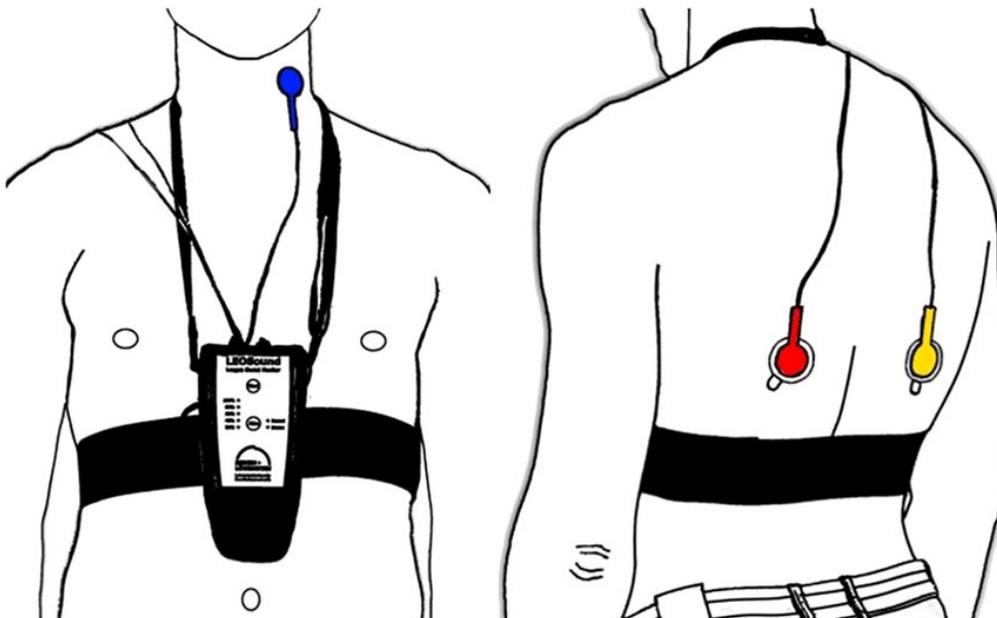


Abbildung 8: Positionierung der Mikrofone: vorne tracheal, hinten links/rechts basal.

Quelle: "Description of nighttime cough epochs in patients with stable COPD GOLD II-IV", Patrick Fischer, Volker Gross, Seite 1073 <sup>22</sup>

Am Rücken wurden mittels Stethoskops die basalen Lungenanteile auskultiert, um die Stelle mit den lautesten Atemnebengeräuschen zu lokalisieren. Über die Auflageflächen der Mikrophone wurde eine dünne doppelseitig klebende Membran angebracht. Diese diente der Befestigung der Mikrophone an den zuvor auskultierten Stellen und verbesserte gleichzeitig die Geräuschübertragung auf das Mikrofon. Bei der Positionierung des Mikrophones an der Trachea musste darauf geachtet werden, dass keine Geräuschüberlagerungen durch die Arteria Carotis entstanden. Ebenso sollte das Schlucken des Patienten nicht beeinträchtigt sein. Die Mikrophone wurden mit Abdeckmaterial und Tape befestigt, um ein Verrutschen während des Schlafes zu verhindern. Nach optimaler Platzierung der Mikrophone wurde das Aufnahmegerät am PC initialisiert und Patientendaten sowie Aufnahmezeit wurden programmiert. Es wurde eine Aufnahmedauer von 8 Stunden festgelegt (22:00 – 06:00 Uhr). Die Aufnahme begann um 22:00 abends, um möglichst wenige Störgeräusche aufzuzeichnen. Am nächsten Tag - nach Ablauf der Aufnahme – wurde das Gerät entfernt und zur Datenübertragung mit dem PC verbunden.

## **2.4 Bewertung der audiovisuellen Messergebnisse**

### **2.4.1 Orientierende Bewertung mit LEO-Sound Analyzer**

Die Aufnahmen wurden zunächst über den LEO-Sound Analyzer eingespielt und orientierend analysiert. Im Analyzer werden die Aufzeichnungen in der unteren Bildhälfte dargestellt (siehe Abb. 9).

Durch Anwendung der mathematischen Fourier-Transformation wird das aufgezeichnete Signal im Frequenzbereich als Spektrogramm dargestellt. In einer interaktiven Benutzeroberfläche werden die Geräusche dabei mit ihrer Frequenzzusammensetzung auf der y-Achse und mit ihrem zeitlichen Verlauf auf der x-Achse abgebildet. Entsprechend der Intensität einer Frequenz werden sie unterschiedlich farblich kodiert. Dadurch wird eine dreidimensionale audiovisuelle Bewertung der Geräuschphänomene ermöglicht. Diese Zeit-Frequenz-Diagramme werden jeweils für 30-Sekunden-Epochen der

Atemgeräusche erstellt und für jeden Mikrofonkanal einzeln wiedergegeben. Über ein Auswahlfenster lassen sich auffällige Abschnitte gezielt abspielen und können mit entsprechenden Hinweisen markiert werden.

Die Software erkennt automatisch durch Algorithmen Atemfrequenz, Husten- und Wheezing-Ereignisse, welche in der oberen Bildhälfte angezeigt werden (Abb.9).



Abbildung 9: Benutzeroberfläche LEO-Sound Analyzer

In der oberen Hälfte des Programms werden die berechnete Atemfrequenz (blau), sowie die automatisch erkannten Husten- (grün) und Wheezing-Ereignisse (rot) jeweils in einzelnen Diagrammen dargestellt. Die unteren drei Kanäle zeigen die Spektrogramme der einzelnen Mikrofonkanäle: tracheal (oben), bronchial links (mitte), bronchial rechts (unten). Die gesamte Epoche dauert 30 Sekunden. In allen Spektrogrammen sind vom Programm detektierte gleichzeitig auftretende polyphone Wheezing-Ereignisse zu finden.

## 2.4.2 Feinanalyse mit LSA-Rate

Um die Aufzeichnungen genauer zu analysieren, wurde der Datensatz Epoche für Epoche mit der Software „LSA-Rate“ - einer Erweiterung der LEOSound-Analyzer Software – ausgewertet. Mit dem Programm ist eine manuelle Anpassung der automatisch detektierten Ereignisse (Husten, Wheezing, Atemfrequenz) als auch das Hinzufügen von eigens erstellten Ereignissen möglich.

Für den Analyseprozess wurden die Spektrogramme von insgesamt 37.440 aufgezeichneten 30-Sekunden-Epochen audiovisuell vidiert und pathologische

Ereignisse entsprechend markiert sowie tabellarisch erfasst. Die Auswertung geschah in Echtzeit, sodass eine Gesamtanalysedauer von ca. 312 Stunden durchgeführt wurde. Die untersuchte Datenmenge enthielt bei jedem Patienten die Spektrogramme sämtlicher Kanäle (Trachea, bronchial links & rechts) der jeweiligen achtstündigen Aufzeichnung. Die audiovisuelle Analyse erfolgte hinsichtlich der Parameter *Crackles*, *Apnoe* und *Cheyne-Stokes-Atmung* (Abb.: 10). Die Durchführung der Aufzeichnung und die Bewertung der Ergebnisse wurden durch den Autor der Promotionsarbeit (Doktorand/approbierter Arzt) in einem zeitaufwendigen Prozess unter Supervision durchgeführt.

Zur Veranschaulichung des Auswertprozesses ist in der unteren Abbildung die Benutzeroberfläche von LSA-Rate dargestellt. Sie besteht im unteren Bildabschnitt aus dem 30-Sekunden-Spektrogramm eines Mikrophon-Kanals (hier bronchial links) (siehe Abb. 10 b)) und im oberen Bereich aus mehreren Ereignisfeldern (siehe Abb. 10 a)). Hier lassen sich individuell einstellbare Ereignisse programmieren wie z.B. „Apnoe > 10s“. Durch Markieren des entsprechenden Abschnittes innerhalb der Aufzeichnung und anschließendes Bestätigen durch ein Ereignisfeld wird ein Ereignis erfasst. Abgebildet ist hier eine 15s lange Apnoe-Phase, gefolgt von einem polyphonen Wheezing-Ereignis.

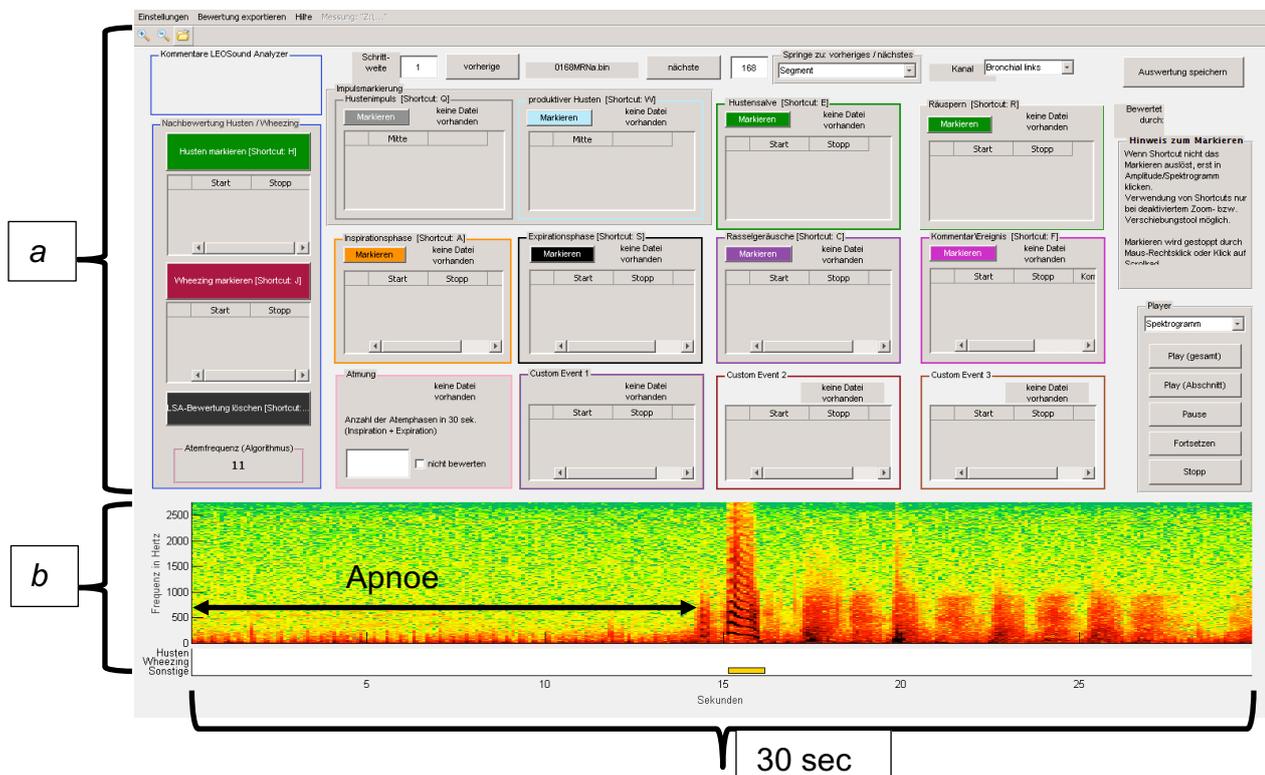
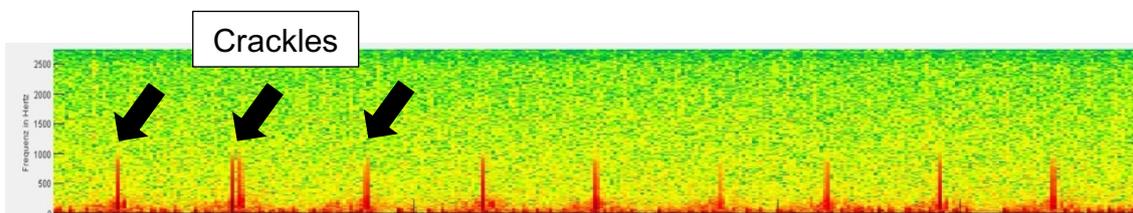


Abbildung 10: Benutzeroberfläche LSA-Rate am Beispiel Apnoe-Phase

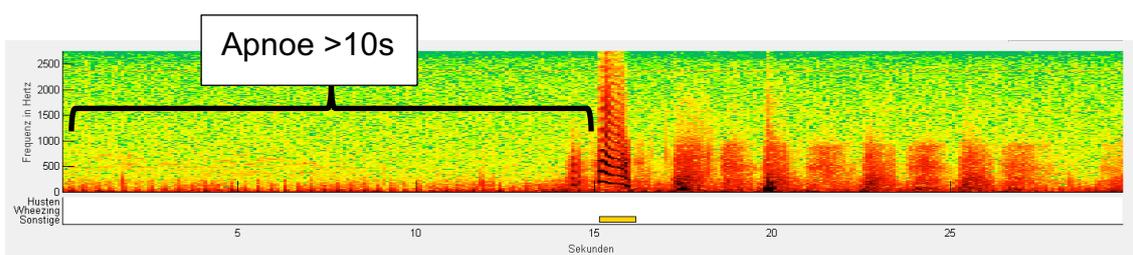
### 2.4.3 audiovisuelle Bewertungskriterien

Es wurden einheitliche Bewertungskriterien definiert, um eine Vergleichbarkeit der Feinbewertungen zu ermöglichen. Diese basierten auf der CORSA-Leitlinie („Computerized Respiratory Sound Analysis“) zur Beurteilung von Atemgeräuschen.<sup>65</sup> Es wurde bewusst auf eine Differenzierung der Crackles hinsichtlich *fine/coarse* verzichtet. Eine Unterscheidung zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe ist seitens der Messmethode nicht durchführbar. Im Weiteren wird im Text daher von „unspezifischen Apnoen“ gesprochen. Die folgenden Spektrogramme dienen als Beispiele für die untersuchten Ereignisse und erstrecken sich jeweils über 30-Sekunden-Epochen.

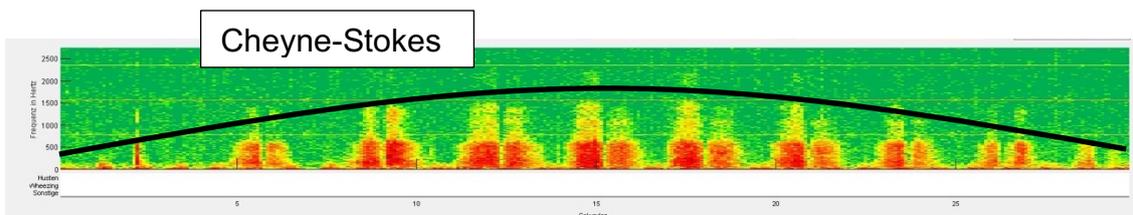
**1) Crackles:** Ein kurzzeitiger, vertikaler Ausschlag mit einem explosiven Charakter <20ms. Einzelne regelmäßige mitt- bis spätinspiratorische Crackles-Ereignisse sind exemplarisch mit einem schwarzen Pfeil markiert. Eine Crackles-Phase wird gewertet, wenn innerhalb einer Epoche mindestens ein Crackles-Ereignis vorliegt.



**2) Apnoe-Phase:** Eine Atempause >10 Sekunden in der keine eindeutigen Atemgeräusche im trachealen Spektrogramm sichtbar sind. Es folgt meistens ein kurzes polyphones Wheezing-Ereignis mit anschließender normaler Atmung. Eine Apnoe-Phase wird gewertet, wenn innerhalb einer Epoche mindestens ein Apnoe-Ereignis vorliegt.



**3) Cheyne-Stokes:** Eine >40 Sekunden andauernde typische spindelförmige Atemgeräuschkurve im trachealen Spektrogramm (mind. 3 konsekutive Apnoen/Hypopnoen bei typischem crescendo & decrescendo). Eine Cheyne-Stokes-Phase wird gewertet, wenn die Cheyne-Stokes-Atmung über einen Zeitraum von mindestens zwei Epochen anhält.



## 2.5 Statistische Methodik

Nachdem die 13 achtstündigen Registrierungen hinsichtlich der Kriterien *Crackles*, *Apnoe*, *Cheyne-Stokes-Atmung* bewertet wurden, wurden die Daten in eine Excel-Exportdatei exportiert. Die weitere deskriptive und statistische Auswertung sowie die Erstellung von Diagrammen wurden mit dem Statistikprogramm SPSS und dem Tabellenkalkulationsprogramm Excel 2018 durchgeführt.

Die einzelnen Parameter wurden hinsichtlich ihrer Normalverteilung mit Hilfe des Shapiro-Wilk und des Kolmogorov-Smirnov Tests untersucht. War der Wert hier kleiner als .05, gingen wir davon aus, dass die Daten nicht normalverteilt waren. Außerdem wurden die Daten mit Hilfe der Erstellung von Boxplots auf statistische Ausreißer geprüft. Aufgrund der niedrigen Stichprobengröße ( $n < 30$ ), vereinzelter Ausreißer und nicht durchgängig normalverteilter Parameter, wurden zur Untersuchung der Assoziation vor allem non-parametrische statistische Verfahren nach Spearman angewandt. Die Ergebnisse wurden einem Signifikanztest unterzogen, bei dem das Signifikanzniveau auf  $p < .05$  festgelegt wurde. Ebenso wurden wegen der breiten Streuung und der niedrigen Patientenzahl überwiegend der Median sowie die 25% - und 75%-Quartile verwendet. Für Ereignisraten (z.B. Crackles/h) wurde zunächst die Rate pro Patient/Messung ermittelt, da die Messungen voneinander unabhängig sind. Im

Anschluss wurde eine aggregierte Gesamtstatistik aus den jeweiligen einzelnen Raten ermittelt.

### 2.5.1 Interpretation der Ergebnisse

Bei ordinal-skalierten Daten (NYHA-Gruppe) und bei nicht Normalverteilten wurde der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Für normalverteilte, metrisch-skalierte Daten (Crackles, BMI, LVEF) wurde zusätzlich die parametrische Korrelation nach Pearson berechnet. Der jeweilige Korrelationskoeffizient reicht von „+1“ bis „-1“ und beschreibt die Stärke des Zusammenhangs zweier Variablen. Zur Interpretation des Wertes eignen sich die allgemein gebräuchlichen Richtlinien von Cohen (1988) wie sie unten stehen. Sie gelten sowohl für die Pearson Produkt-Moment-Korrelation, als auch die Spearman-Korrelation.<sup>14</sup>

Interpretation von  $\rho$  nach Cohen (1988)

<i>geringe / schwache Korrelation</i>	$ \rho  = .10$
<i>mittlere / moderate Korrelation</i>	$ \rho  = .30$
<i>große / starke Korrelation</i>	$ \rho  = .50$

Tabelle 3: Interpretation von  $\rho$  nach Cohen

Die Schwierigkeit in der Interpretation der Ergebnisse liegt in der Auswahl der geeigneten statistischen Methode und dem Umgang mit Ausreißern. Starke - zum Teil auch signifikante - Korrelationen von Crackles & BMI, sowie Crackles & BNP entstehen durch die jeweiligen Ausreißer im Datensatz der Crackles & BNP-Werte. Hier ist entscheidend ob Ausreißer als legitim gemessene Daten belassen oder als potentielle Fehlerquelle betrachtet werden. Die nichtparametrische Korrelation nach Spearman ist deutlich robuster gegenüber Ausreißern als die Pearson Korrelation. In dieser zeigte sich z.B. im Gegensatz zur Pearson Korrelation in beiden Fällen keine signifikante Korrelation.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenpopulation

Zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen alle Patienten einen dekompensierten Status der chronischen Herzinsuffizienz auf. Bei allen Patienten waren in der klassischen Auskultation mit dem Stethoskop Rasselgeräusche wahrzunehmen. Das NYHA-Stadium innerhalb des Patientenkollektivs reichte von Grad 2 bis Grad 4. Es waren 5 Patienten weiblichen und 8 männlichen Geschlechts. Der mittlere BMI (Body Mass Index) lag bei  $28,1 \text{ kg/m}^2 \pm 6,2$  (Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung). Das Durchschnittsalter betrug  $72 \pm 16,4$  Jahre. Der älteste Teilnehmer war 90 Jahre und der jüngste 27. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren 23% der Patienten aktive Raucher, 77% Nichtraucher. 85% der Studienteilnehmer zeigten eine reduzierte echokardiografisch gemessene LVEF, bei den restlichen 15% waren trotz normwertiger LVEF laborchemisch erhöhte BNP-Werte gemessen worden. Die häufigste Ursache der Herzinsuffizienz war die ischämische Kardiomyopathie.

n = 13	Mittelwert $\pm$ Standardabw.	Bereich (min. – max.)
Alter (Jahre)	$72,7 \pm 16,4$	27 - 90
Größe (cm)	$176 \pm 8,3$	160 - 190
Gewicht (kg)	$86 \pm 17,3$	59 - 109
BMI ( $\text{kg/m}^2$ )	$28,1 \pm 6,2$	19 - 42

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Patienten

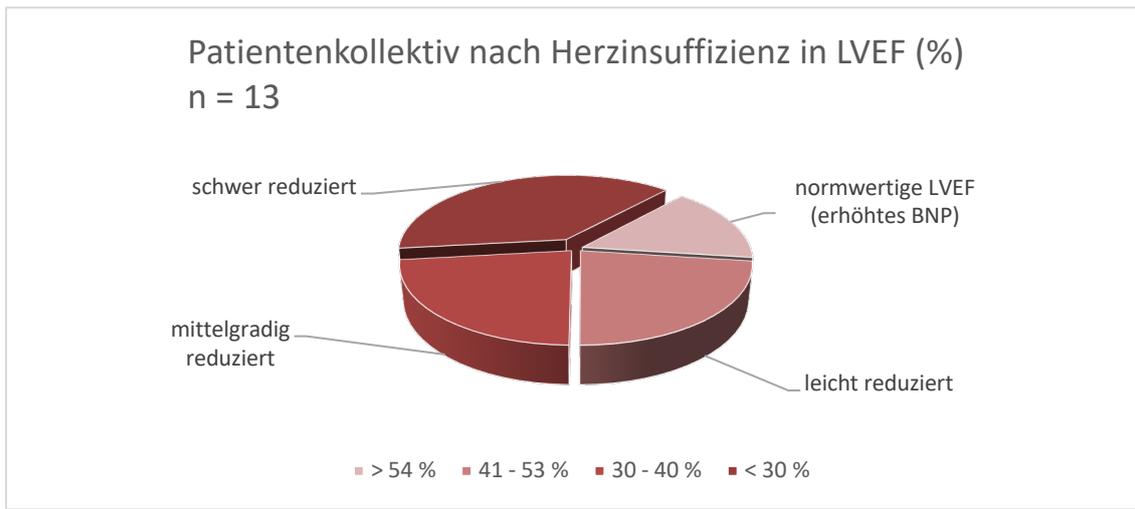


Abbildung 11: Kreisdiagramm des Patientenkollektivs nach LVEF (%)

Die Schwere der systolischen Dysfunktion und die Einteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA innerhalb der Patientenpopulation sind den Abbildungen 11 und 12 zu entnehmen. Der größte Anteil der Patienten wies eine schwer reduzierte LVEF und ein NYHA-Stadium 4 auf.

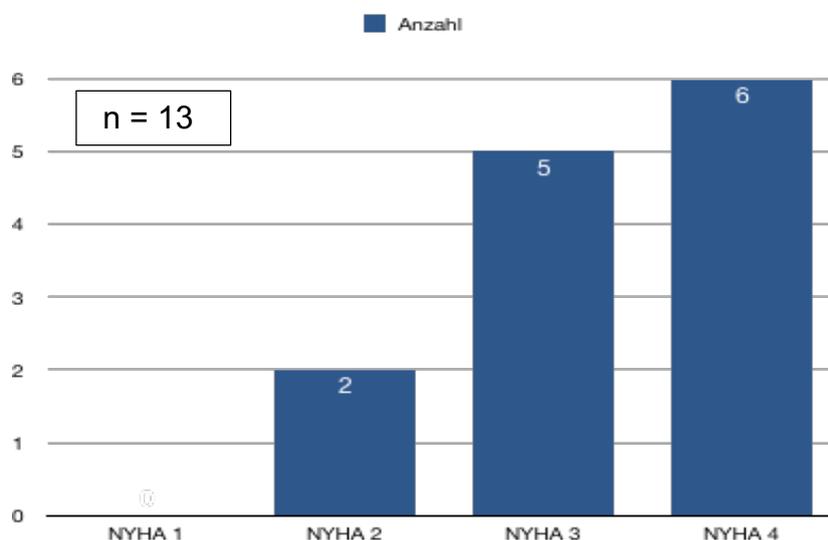


Abbildung 12: Verteilung der Herzinsuffizienz nach NYHA-Stadien

Auf der folgenden Seite ist eine tabellarische Übersicht der Patienten mit den Ergebnissen aus der LEOSound-Messung und den zugehörigen klinischen Befunden abgebildet (Tabelle 5).

Pat.	LVEF (%)	BNP (pg/ml)	Crackles (Anzahl)	Apnoen unspezifisch (Anzahl)	Cheyne-Stokes-Epochen (Anzahl)	Vorerkrankungen
N = 13			1614 (Q <sub>1</sub> = 625; Q <sub>3</sub> = 2087)	28 (Q <sub>1</sub> = 18; Q <sub>3</sub> = 47)	60 (Q <sub>1</sub> = 20; Q <sub>3</sub> = 183)	Median mit 25- & 75%-Quantil
1	25	150	2388	284	0	kardiale Dekomp., ischämische dilatative Kardiomyopathie, MKE, DM I, diab. Nephropathie IV
2	39	388	726	42	574	kardiale Dekomp. bei valvulärer Kardiopathie, AKS II bei bikusp. AK, PHT, AHT
3	25	5503	5407	156	58	kardiale Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, Zweigegefäß-KHK, MI II
4	29	1770	2087	28	93	kardiale Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, AKI II, fkt. MI III, PHT, AHT, pers. VHF, akut auf chronisches NV
5	35	132	4306	18	388	kardiale Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, perm. VHF, chronische NI
6	51	1010	1614	0	0	kardiale Dekomp. bei guter LVEF, hypertensive Entgleisung
7	29	1410	2064	7	434	kardiale Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, 3-Gefäß-KHK, VHF, AHT, DM II, OSAS, Schlafapnoe
8	46	711	1502	21	19	kardiale Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, 3-Gefäß-KHK, AKS II, TAA, ANV
9	61	737	216	0	20	kardialer Dekomp., valvuläre Kardiopathie mit MI III, AKS I, gute LVEF
10	45	224	55	47	60	kardialer Dekomp., ischämische Kardiomyopathie, 3-Gefäß-KHK, hochgradiger TI, PHT
11	33	627	625	76	183	dilatative Kardiomyopathie mit kardialer Dekomp. bei TAA, MKI II
12	28	173	33	43	32	dilatative Kardiomyopathie, MI III, PHT
13	48	495	1717	28	79	ischämische Kardiomyopathie mit kardialer Dekomp. bei hypertensiver Krise, KHK, AKI I, MI I, AHT, DM II

Tabelle 5: Tabellarische Beschreibung des Patientenkollektivs mit den zugehörigen Ergebnissen in der Messung

**Tabellenbeschreibung:**

Die meisten Crackles mit insgesamt 5407 Ereignissen in der Aufzeichnung präsentierte *Patient 3*. Er zeigte sowohl in der laborchemischen Untersuchung den höchsten BNP-Wert (Brain Natriuretic Peptide) mit 5503 pg/ml als auch die niedrigste echokardiografisch gemessene LVEF mit 25%. Die mittlere Crackles-Rate pro Stunde betrug somit in dieser Aufzeichnung 676,6 (Crackles/h). In 57% der nächtlichen Epochen (30-Sekunden-Abschnitte) traten bei *Patient 3* Crackles auf. Ebenfalls waren bei diesem Patienten die zweithäufigsten Apnoen mit 156/Nacht aufgezeichnet worden. Die durchschnittliche Apnoen-Rate pro Stunde lag bei ca. 20 (Apnoen/h).

Die meisten Apnoen zeigte *Patient 1* mit 284/Nacht. Seine systolische Pumpfunktion lag ebenfalls bei 25%. Somit präsentierten *Patient 1* und *Patient 3* in den Aufzeichnungen die meisten Crackles oder Apnoen und wiesen gleichzeitig die schlechtesten systolischen Pumpfunktionen innerhalb der Messgruppe auf. Auffallend war auch, dass die einzigen Patienten, welche keine Apnoen in der Nacht zeigten, eine normal erhaltene oder lediglich leicht reduzierte systolische Funktion besaßen.

Folgende Beobachtungen lassen sich aus der Tabelle ableiten:

1. Bei allen Patienten wurden Crackles nachgewiesen (Forschungsfrage 1)
2. Je schlechter die systolische Ejektionsfraktion, desto mehr Crackles wurden registriert.
3. Je schlechter die systolische Ejektionsfraktion, desto mehr unspezifische Apnoen wurden registriert.
4. In dieser Untersuchung konnte keine Abhängigkeit der Cheyne-Stokes-Atmung von der systolischen Ejektionsfraktion nachgewiesen werden.

Es konnte bei allen Patienten, welche mit dem Stethoskop hörbare Crackles aufwiesen, auch Crackles in der Langzeitaufzeichnung festgestellt werden. Somit erscheint die Methode LEOSound für die dekompensierte Herzinsuffizienz grundsätzlich anwendbar zu sein. (Forschungsfrage 1)

### 3.2 Analyse Crackles

Wir untersuchten die achtstündigen akustischen Registrierungen des linken und rechten Bronchialkanals Epoche für Epoche (30-Sek.-Abschnitt) auf das Vorhandensein von Crackles. Eine nächtliche Aufzeichnung bestand somit aus 960 Epochen pro Kanal. Bei allen 13 Patienten ließen sich Crackles nachweisen. Die Anzahl an Epochen mit oder ohne Crackles variierte zwischen den verschiedenen Probanden. Crackles wurden nicht durchgehend verzeichnet. Drei Patienten zeigten Crackles in lediglich 31 Epochen oder weniger. Dies entsprach einem Anteil von 3% oder weniger an den gesamten nächtlichen Messepochen. Die meisten Epochen mit Crackles-Ereignissen betrug 622 innerhalb einer Messung. Das ergab einen Anteil von 65% an Epochen mit Crackles-Ereignis/Gesamt-Epochen. Dieser Patient zeigte dementsprechend Crackles in fast zwei Dritteln der Nacht.

Die Verteilung der Crackles innerhalb der Nacht ist von klinischer Relevanz, da hieraus indirekte Hinweise auf eine mögliche akute Linksherzbelastung registriert werden können und somit gegebenenfalls eine Therapieanpassung abgeleitet werden könnte. (Forschungsfrage 4)

Die große Mehrheit der Crackles trat in der inspiratorischen Phase auf ( $78,8 \pm 14,4\%$ ). Vereinzelt wurden expiratorische Crackles festgestellt. Phasenweise traten mehrere Crackles innerhalb einer Epoche auf. Die Anzahl der registrierten Crackles insgesamt betrug maximal 5407 und minimal 33 Ereignisse pro Patient. Die Verteilung der jeweiligen Gesamtzahl an Crackles-Ereignissen ist nachfolgend in Form eines Boxplots dargestellt.

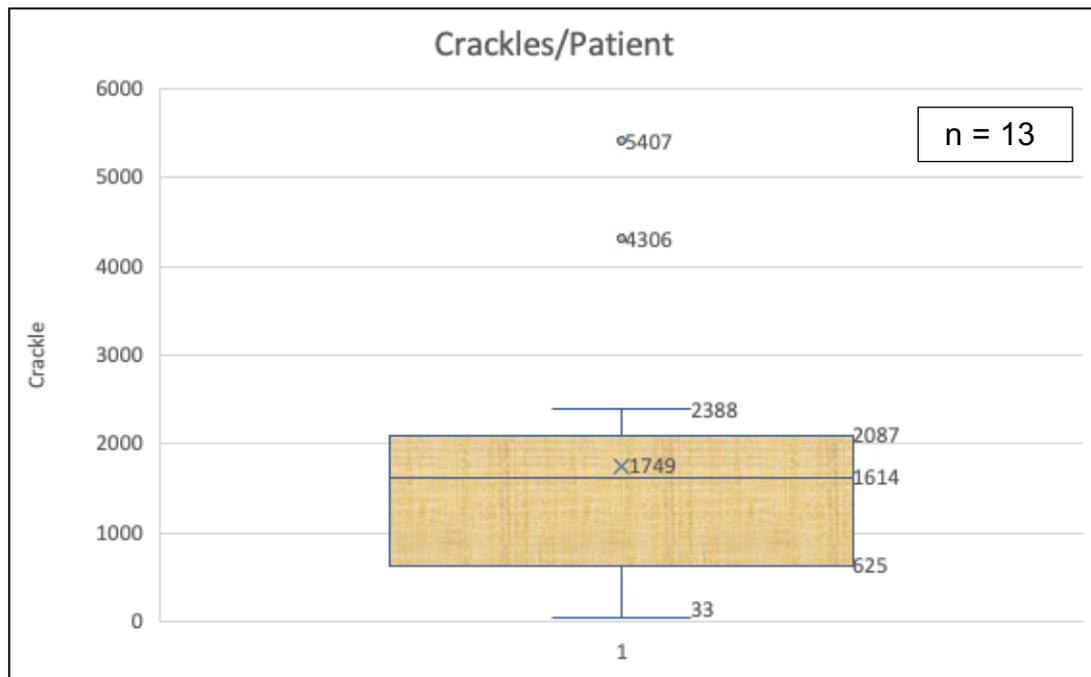


Abbildung 13: Boxplot der Verteilung der Crackles-Ereignisse pro Patienten

**Boxplotbeschreibung:** Die obere und untere Grenze der farblich markierten Box stellen die 1. (25%) und 3. (75%) Quartilsgrenze dar, sodass 50% aller gemessenen Werte innerhalb des gefärbten Bereichs liegen. Die beiden höchsten Werte sind als Ausreißer definiert, da ihr Wert größer als der 1,5-fache Interquartilsabstand beträgt. Der Median (durchgezogene Linie) liegt bei 1614 Crackles/Patient und der Mittelwert (markiert durch „X“) bei  $1749 \pm 1614$ . Damit ergibt sich eine mediane Crackles-Rate/h von 202 ( $Q_1 = 70$ ;  $Q_3 = 261$ ). Im Mittel betrug der Anteil an Epochen, in welchen Crackles nachgewiesen wurden, 22%.

Die untere Abbildung zeigt exemplarisch typische mitt- bis spätinspiratorische Crackles in Form der vertikalen Ausschläge.

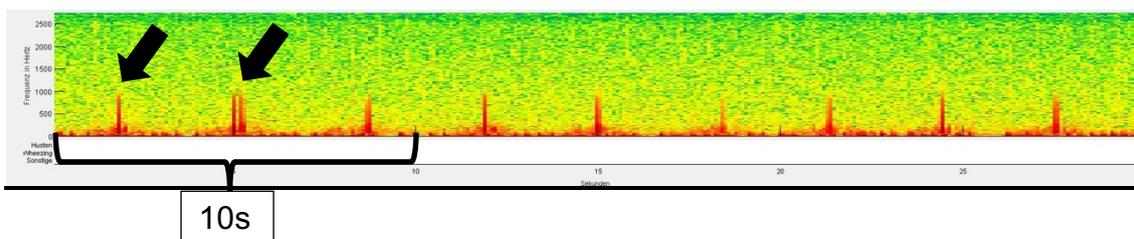


Abbildung 14: Regelmäßige mitt- bis spätinspiratorische Crackles innerhalb einer 30s-Epoche (beispielhaft mit Pfeilen markiert)

### 3.3 Analyse unspezifische Apnoen

Es wurden sämtliche Epochen des Trachealkanals ausgewertet. Bei 11 von 13 (85%) Patienten ließen sich unspezifische Apnoen, welche länger als 10 Sekunden andauerten, nachweisen. Apnoen traten nicht durchgängig auf und wurden unterschiedlich häufig registriert. Das Maximum innerhalb einer Messung betrug 284 Apnoen und ergab somit 35,5 Apnoen pro Stunde. Dies entsprach einem Gesamtanteil von 30% an Apnoen in der Messung.

Der Median lag bei 28 Apnoen insgesamt ( $Q_1 = 18$ ;  $Q_3 = 47$ ) und 4 Apnoen pro Stunde ( $Q_1 = 2$ ;  $Q_3 = 6$ ). Im Durchschnitt waren bei 5,9 % der nächtlichen Epochen Atempausen zu sehen. In der unteren Abbildung ist eine Apnoe von 14s zu sehen, gefolgt von einem Schnarchgeräusch.

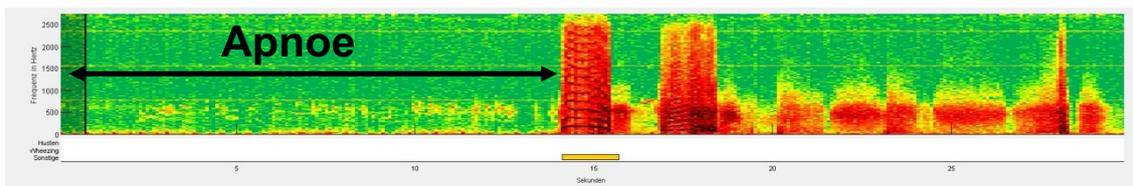


Abbildung 15: Apnoe-Phase > 10 Sekunden, Trachealkanal

### 3.4 Analyse Cheyne-Stokes-Atmung

11 von 13 (85%) Patienten zeigten ein für die Cheyne-Stokes-Atmung typisches Atemmuster. Die höchste gemessene Anzahl innerhalb einer Nacht lag bei 574 Ereignissen. Dies entsprach einer Rate von 71,8 Epochen mit spindelförmigen Atemmuster pro Stunde und einem Anteil von 60 % an der Gesamtmessung.

Im Median wurden 60 Cheyne-Stokes-Epochen ausgezählt ( $Q_1 = 20$ ;  $Q_3 = 183$ ). Die Ereignisrate pro Stunde betrug 8 ( $Q_1 = 3$ ;  $Q_3 = 20$ ). Der Anteil an Epochen mit Cheyne-Stokes-Atmung pro Patienten pro Nacht belief sich auf 15%.

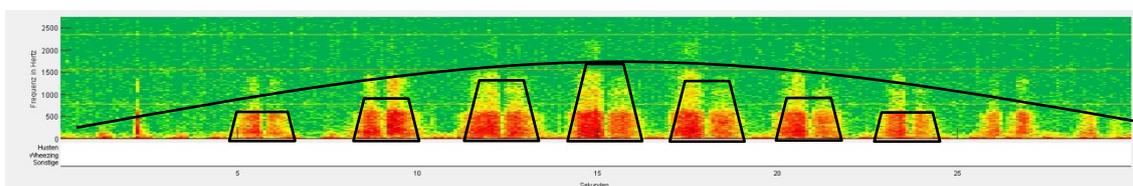


Abbildung 16: spindelförmige Cheyne-Stokes-Atmung, Trachealkanal

In der Addition beider schlafbezogener Atmungsstörungen (Apnoen + CSR) ergab sich eine Häufigkeit von 121 SBAS pro Patienten ( $Q_1 = 75$ ;  $Q_3 = 284$ ). Dies entspricht einer stündlichen Rate von 15 Atmungsstörungen ( $Q_1 = 9$ ;  $Q_3 = 36$ ). Im Durchschnitt waren bei 21% der Epochen SBAS nachzuweisen.

n = 13	Ereignisanzahl insgesamt Median ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	Ereignisanzahl / h Median ( $Q_1$ ; $Q_3$ )	Anteil Ereignisepochen/ Epochen (%)
Apnoe unspezifisch > 10s	28 (18; 47)	4 (2; 6)	5,9
Cheyne-Stokes- Atmung	60 (20; 183)	8 (3; 20)	15
Beide Apnoe- Formen	121 (75; 284)	15 (9; 36)	21

Tabelle 6: Ergebnisse schlafbezogene Atmungsstörungen

### 3.5 Weitere akustische pathologische Auffälligkeiten

#### Beispiele:

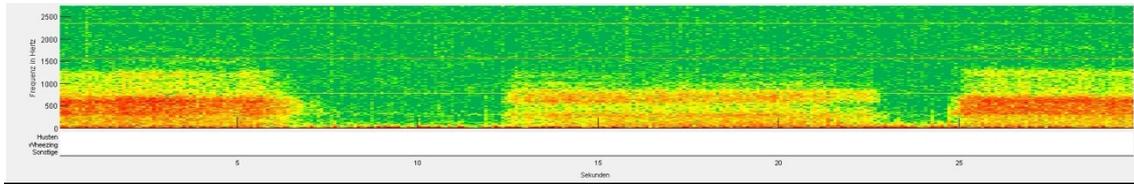


Abbildung 17: deutliche Brady-pnoe bei verlängertem In- & Expiration

Zusätzlich zu den manuell nachbewerteten Ereignissen wurde auch die Atemfrequenz erfasst. Diese wies eine hohe Variabilität innerhalb eines Messdurchgangs auf. Die obere Abbildung zeigt die kurzfristig aufgetretene niedrigste Atemfrequenz einer Patientin mit einer errechneten Frequenz von 4 Atemzügen pro Minute. Ab einer Atemfrequenz  $<10$  Atemzüge / min spricht man von einer Brady-pnoe.<sup>30</sup> Die physiologische Atemfrequenz von Erwachsenen liegt bei 14-20 Atemzügen pro Minute.<sup>30</sup> Die mittlere Atemfrequenz aller Patienten während der Messungen betrug  $18,6 \pm 2,3$  /min. Das Maximum lag bei 37/min. Die meisten Patienten zeigten regelmäßige Atemmuster mit gelegentlichen Sequenzen an Apnoen. Eine Auffälligkeit ist in Abbildung 18 dargestellt, bei der eine hohe Atemfrequenz mit kurzen unregelmäßigen Pausen auffiel.

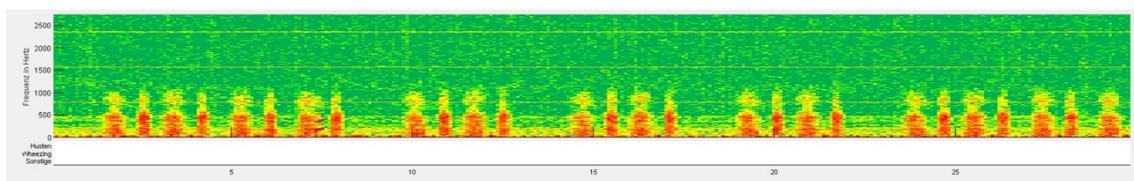


Abbildung 18: Tachy-pnoe mit unregelmäßigen kurzen Pausen

Eine weitere Auffälligkeit bei einigen Patienten war ein charakteristisches Geräusch nach einer längeren Apnoephase. Dieses zeigte sich in der Aufzeichnung als kurzzeitiges – häufig doppelgipfliges – polyphones Geräusch, welches vom Klang her Wheezing-Charakter besaß (siehe untere Abbildung).

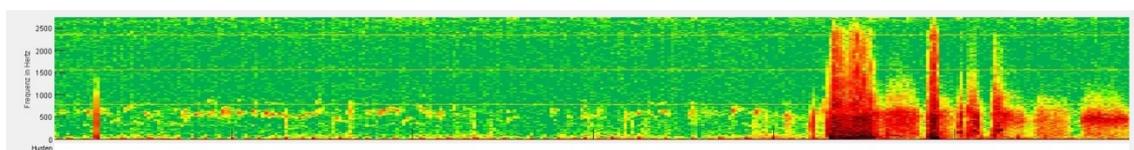


Abbildung 19: charakteristisches polyphones Geräusch nach längerer Apnoe

### 3.5.1 Korrelationen Crackles

Es zeigte sich eine starke Korrelation zwischen der Crackles-Häufigkeit und dem Body-Mass-Index: Je höher der BMI war, desto mehr Rasselereignisse wies ein Patient in der Messung auf ( $r_P = 0.62$ ;  $p = .03$ ). Diese Assoziation war jedoch stark abhängig von einem Extremwert in der Crackles Datengruppe. Berechnete man die Ausreißer-robuste Korrelation nach Spearman, ergab sich keine signifikante Korrelation ( $r_S = 0.44$ ;  $p = .15$ ).

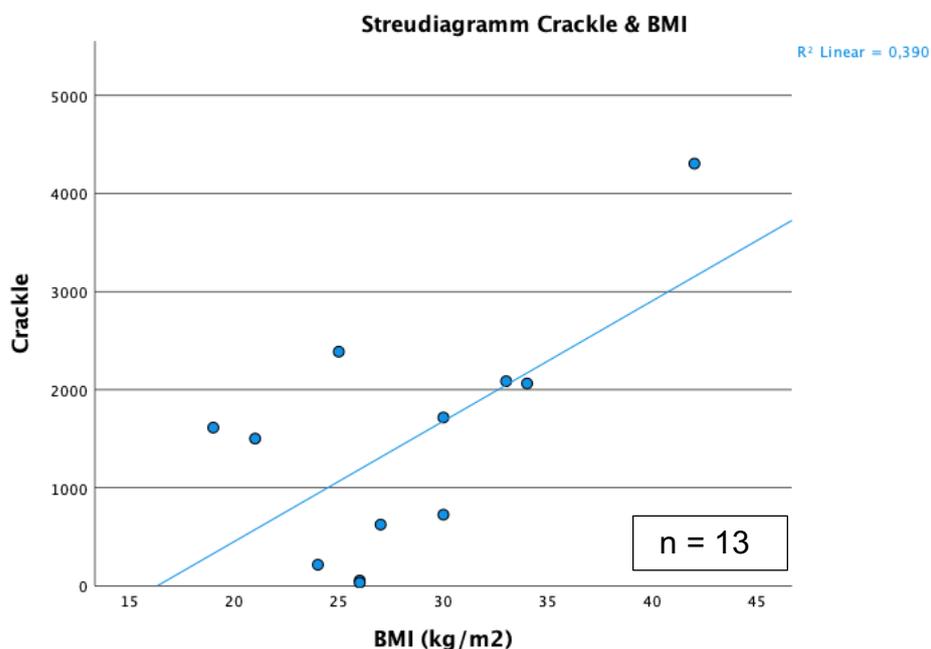


Abbildung 20: Streudiagramm Crackles & BMI

Auf der Y-Achse ist die Anzahl der registrierten Crackles-Ereignisse und auf der X-Achse der zugehörige BMI des Patienten abgebildet.

In der Analyse zeigte sich, dass die BNP-Werte nicht normalverteilt waren. Für nichtnormalverteilte Variablen ergab die Berechnung von Spearmans Rho zwar eine leichte moderate ( $r_S = 0.23$ ;  $p = .45$ ), allerdings keine signifikante Korrelation zwischen Crackles und BNP. Auffällig war ein Extremwert mit einem BNP-Wert  $> 5000$  pg/ml.

Innerhalb unserer Messreihe war eine niedrigere linksventrikuläre Auswurfleistung mit mehr aufgezeichneten Crackles beobachtet worden. Aufgrund der großen Streuung und der kleinen Patientenpopulation war die Assoziation jedoch nicht ausreichend signifikant ( $r_s = -0.42$ ;  $p = .16$ ).

**Streudiagramm Crackle & LVEF**

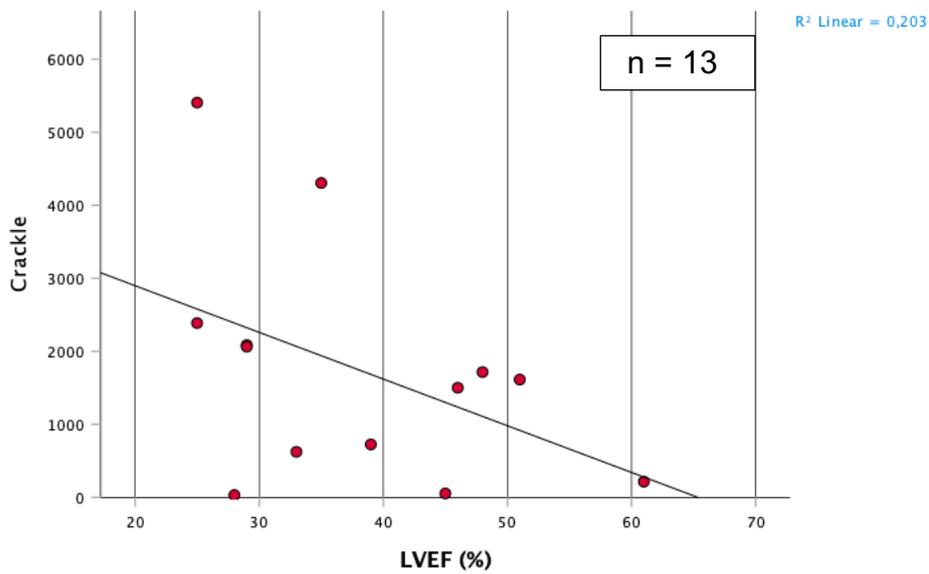


Abbildung 21: Streudiagramm Crackles & LVEF

Die Y-Achse zeigt die Anzahl der registrierten Crackles-Ereignisse. Die X-Achse gibt die zugehörige LVEF des Patienten wieder.

Auf der unteren Abbildung ist das Spektrogramm der Atemgeräusche eines Patienten mit einer LVEF von 25% abgebildet. Die deutlich abgrenzbaren vertikalen Ausschläge sind gut zu erkennen.

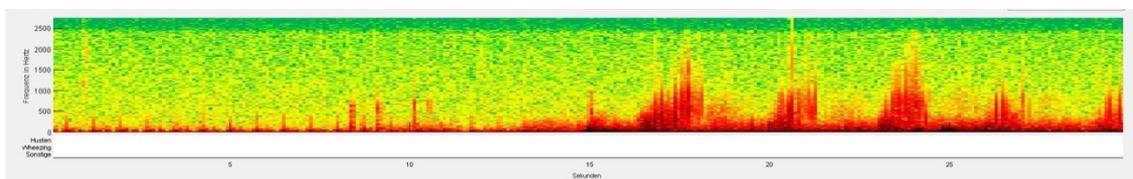


Abbildung 22: ausgeprägte feinblasige inspiratorische Crackles bei einer schwer reduzierten LVEF von 25%

Es ließen sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der NYHA-Gruppe eines Patienten und der Anzahl an Crackles insgesamt oder pro Stunde feststellen.

### 3.5.2 Korrelationen Apnoen

Das Auftreten von Apnoen war stark mit der linksventrikulären Dysfunktion assoziiert. Gleiches galt für die stündliche Apnoe-Rate. Je schlechter die EF, desto mehr Apnoen wurden registriert. Der Zusammenhang war stark ausgeprägt ( $r_s = -0.68$ ) und hochsignifikant ( $p = .01$ ).

**Streudiagramm Apnoe & LVEF**

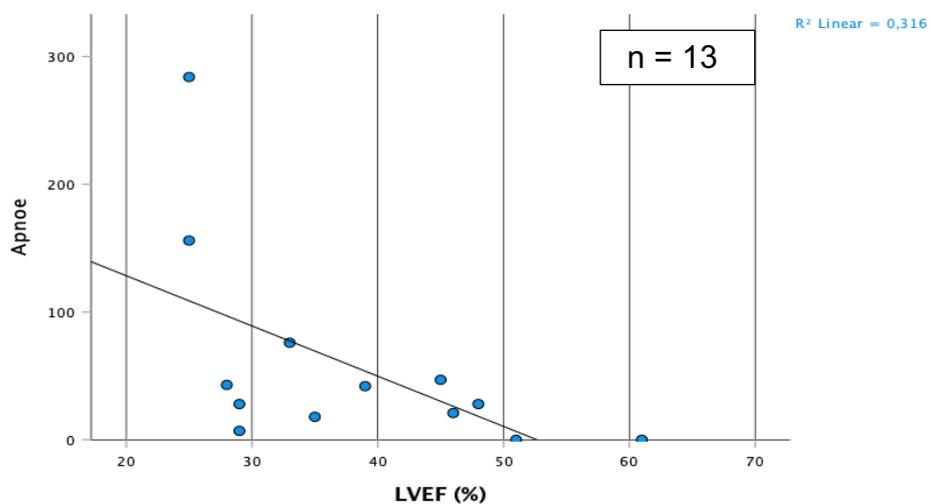


Abbildung 23: Streudiagramm Apnoen & LVEF

Das Diagramm zeigt die registrierte Anzahl an unspez. Apnoen >10s (Y-Achse) mit der zugehörigen LVEF (X-Achse).

Der BNP-Wert eines Patienten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang mit den Apnoe-Ereignissen in der Nacht ( $r_s = -0.22$ ;  $p = .48$ ).

Ebenfalls ließen sich keine signifikanten Zusammenhänge in dieser Messreihe zwischen der NYHA-Gruppe und Rassel- oder Apnoe-Ereignissen nachweisen.

Überraschend war die hochsignifikante Korrelation des BMI mit dem Vorkommen von Cheyne-Stokes-Episoden: Je höher der BMI Wert eines Patienten, desto mehr CSR-Atemmuster ließen sich in der Aufnahme finden. Die Korrelation war stark ausgeprägt ( $r_s = 0.88$ ,  $p < 0.001$ ).

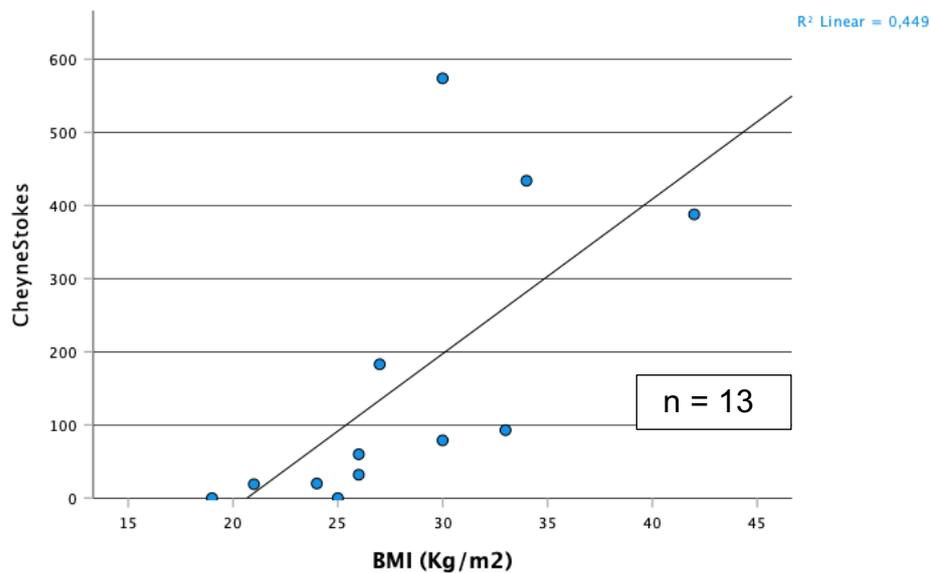
**Streudiagramm Cheyne Stokes & BMI**

Abbildung 24: Streudiagramm Cheyne-Stokes &amp; BMI

Das Diagramm zeigt die registrierte Anzahl an Cheyne-Stokes-Episoden (Y-Achse) mit dem zugehörigen BMI (X-Achse).

Die untere Tabelle beinhaltet eine Zusammenfassung der Messergebnisse (Crackles, Apnoe, Cheyne-Stokes-Episode) und ihren Korrelationen mit klinischen Parametern der Herzinsuffizienz (BNP, LVEF, NYHA & BMI). Die mit \*markierten Ergebnisse sind signifikant bei einem p-Niveau < 5%.

	Korrelationskoeffizient (Spearman oder Pearson)	Signifikanzniveau (p-Wert)
Crackles & BMI	0.62**	.03
Crackles & BNP	0.23	.45
Crackles & LVEF	-0.42	.16
Crackles & NYHA	0.22	.46
Apnoe (>10s) & BMI	0.06	.87
Apnoe (>10s) & BNP	-0.27	.38
Apnoe (>10s) & LVEF	-0.68*	.01
Apnoe (>10s) & NYHA	-0.01	.98
Cheyne-Stokes & BMI	0.88*	.001
Cheyne-Stokes & BNP	-0.02	.95
Cheyne-Stokes & LVEF	-0.13	.66
Cheyne-Stokes & NYHA	0.29	.34
Apnoe (alle) & BMI	0.77*	.003
Apnoe (alle) & BNP	-0.22	.48
Apnoe (alle) & LVEF	-0.55	.05
Apnoe (alle) & NYHA	0.12	.69

\*= signifikant, \*\*= nur signifikant nach Pearson

Tabelle 7: Übersicht Korrelationsergebnisse

## 4 Diskussion

### 4.1 Diskussion der Methode

Das Ziel dieser Pilotstudie war die akustische Langzeitregistrierung und Analyse von nächtlichen respiratorischen Symptomen bei Herzinsuffizienz. Hierbei sollte die Methode LEOSound angewandt und evaluiert, sowie die Prävalenz von Crackles und Apnoen beschrieben werden.

Im Vorfeld wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um möglichst homogene Messbedingungen zu schaffen. Dazu gehörte der laborchemische und echokardiografische Nachweis der Herzinsuffizienz. Trotz der ausführlichen Diagnostik kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass die Messergebnisse von einem weiteren unbekanntem Faktor – z.B. einer nicht diagnostizierten Erkrankung – beeinflusst worden sein könnten. Rasselgeräusche unterscheiden sich abhängig von ihrer Ätiologie sowohl in der Häufigkeit, dem Zeitpunkt des Auftretens und der Frequenz voneinander.<sup>61,51,80,71,79,60</sup>

Das Durchschnittsalter der Studienteilnehmer betrug  $72 \pm 16,4$  Jahre. Connolly et al. beschrieben in ihrer Studie, dass durch Alterungsprozesse der Lungenarchitektur vermehrt Crackles bei älteren kardial gesunden Menschen auftreten können.<sup>15,33</sup> Unabhängig vom Alter können Crackles auch bei Gesunden, z.B. durch das Entfalten von atelektatischen Lungenbereichen entstehen.<sup>5</sup> Dieser Faktor fällt jedoch bei der hier durchgeführten Langzeitregistrierung über mehrere Stunden weniger stark ins Gewicht als bei Kurzzeitmessungen.

Die Auswertung der Aufnahmen erfolgte manuell und nach vorab definierten Kriterien. Unter Umständen kann es dazu kommen, dass Geräusche fehlinterpretiert werden. So kann zum Beispiel ein kurzzeitig auftretendes Darmgeräusch im Spektrogramm einem Rasselereignis ähneln. Darmgeräusche treten vor allem kurzfristig gehäuft auf und lassen sich durch das isolierte Auftreten innerhalb eines einzelnen Audiokanals erkennen. Zudem erscheinen

sie unregelmäßiger als Crackles und sind unabhängig vom Atemzyklus. Die Messungen und Auswertungen wurden durch einen einzelnen Rater durchgeführt. Die inter-rater Variabilität wurde somit auf ein Minimum reduziert, da keine Varianz innerhalb der Bewertungen mehrerer Untersucher möglich ist. Die Güte der Messung unterliegt jedoch dem Einfluss eines einzelnen Raters und ist anfälliger gegenüber individuellen Fehlern. Bewertungen komplizierter Sachverhalte verbessern sich häufig durch das Etablieren von Scoring-Leitlinien und durch das Rating multipler erfahrener Untersucher.

Die vorliegende Studie war als deskriptive Pilotstudie geplant, um Atemgeräusche von Patienten mit ausgeprägter Herzinsuffizienz im Langzeitverlauf erstmalig zu dokumentieren. Die ermittelten Korrelationen zwischen Nebengeräuschen und klinischen Parametern beweisen keine Kausalitäten. Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe und der dadurch eingeschränkten Variabilität bleiben möglicherweise vorhandene Assoziationen statistisch insignifikant.

Da in der Studie ausschließlich akustische Signale der Patienten aufgezeichnet wurden, ist eine Differenzierung zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe nicht möglich. Hierfür wäre u.a. eine Atemflussmessung und weitere Untersuchungen im Rahmen einer Polysomnographie notwendig. Die Aussagekraft bzgl. der Apnoen beschränkt sich somit auf Angaben zur Gesamtprävalenz.

Eine Limitation der Studie ist die niedrige Fallzahl. Bei einer kleinen Stichprobe muss die Korrelation stark ausfallen, um ein signifikantes Ergebnis zu erzielen. Bei größeren Stichproben bilden sich kleinere Unterschiede schneller statistisch signifikant ab. Die Patientenzahl ( $n = 13$ ) limitiert die allgemeingültige Aussagekraft, ermöglicht dennoch Hinweise für potenzielle weitere klinische Studien. Folgestudien würden von einem größeren Patientenkollektiv und einer gesunden Kontrollgruppe profitieren.

## 4.2 Diskussion der Ergebnisse

In der Vergangenheit haben sich wenige klinische Studien mit der Langzeitregistrierung von Atemnebengeräuschen auseinandergesetzt. Der wissenschaftliche Fokus lag vor allem auf der Genese<sup>60,24,79,77</sup> und der Differenzierung von krankheitstypischen Atemnebengeräuschen<sup>60,61,51,45,78,9</sup>. Bislang sind in der Literatur keine Studien über die decomp. chron. Herzinsuffizienz beschrieben, welche die Anzahl von registrierten Crackles oder Apnoen über einen Zeitraum von acht Stunden untersucht und diese auf Zusammenhänge mit echokardiografischen oder laborchemischen Parametern analysiert haben. Technische Unterschiede in der computergestützten Lungengeräuschanalyse erschweren den Vergleich mit anderen Untersuchungen zusätzlich.

### ***Kann man mit der Methode LEOSound verlässlich Crackles über Nacht bei Herzinsuffizienz messen?***

Eine in 2013 durchgeführte Pilotstudie von Decker konnte belegen, dass es mit einem in Marburg entwickelten Prototypen zur Analyse von Atem- und Atemnebengeräuschen grundsätzlich möglich war, Rasselgeräusche eindeutig zu erkennen. Das bestehende System war in der Lage, Rasselgeräusche mit einer Sensitivität von 100 % (95%-Konfidenzintervall 85 - 100%) und einer Spezifität von 88 % (95%-Konfidenzintervall 47 - 100%) zu detektieren.<sup>18</sup> Die Aufnahmezeit betrug 8 Minuten. In unserer Langzeitregistrierung wurden ebenfalls bei allen Patienten Crackles im Verlauf der Aufnahmezeit nachgewiesen. Dies lässt auf eine Zuverlässigkeit der angewandten Methode schließen. Crackles wurden nicht durchgehend in den Aufzeichnungen registriert. Um nicht fälschlicherweise in einem Intervall ohne Crackles zu messen, ist daher eine ausreichend lange Aufnahmezeit notwendig. Aufgrund fehlender Referenzwerte lässt sich eine Aussage über die Verlässlichkeit einzelner Crackles-Nachweise innerhalb der Nacht schwierig tätigen. Es konnte eindeutig festgestellt werden, dass die Qualität der Aufnahme unter starkem Einfluss von der Umgebungslautstärke stand. Hier kamen insbesondere Geräusche durch medizinische Geräte, Gespräche oder Lageänderungen des Patienten als

Störfaktor vor. Daher muss sichergestellt werden, dass die Mikrofone des Rekorders ausreichend gepolstert und befestigt sind. Ebenfalls ist unklar, inwiefern die Liegeposition das Auftreten von Crackles beeinflusst. Eine seitliche Lage könnte durch Kompression der Lungenflügel die Entstehung und Transmission von Crackles verändern. Dies könnte eine Ursache sein, weshalb Crackles phasenweise ausschließlich einseitig auftraten. Weitere Faktoren sind die Atemflussstärke – und die Atemfrequenz. Ein schwacher Atemfluss und eine hohe Atemfrequenz erschweren die Detektion der Rasselgeräusche. In dieser Arbeit konnte dennoch gezeigt werden, dass sich Langzeitmessungen von Atem- und Atemnebengeräuschen mit dem LEOSound-Rekorder praktisch durchführen ließen und zu messbaren Ergebnissen führten.

***Wie hoch sind die Prävalenzen von nächtlichen Crackles und schlafbezogenen Atemstörungen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz?***

**Crackles:** Wir untersuchten insgesamt 37.440 Epochen (30-Sek.-Abschnitte) des linken und rechten Bronchialkanals Epoche für Epoche auf das Vorhandensein von Crackles. Alle Patienten wiesen Rasselgeräusche auf. Dies lässt auf eine hohe Zuverlässigkeit der angewandten Methode schließen. Typischerweise ließen sich bei unseren Patienten inspiratorische Crackles nachweisen. Diese Verteilung ist übereinstimmend mit den Ergebnissen aus Studien von Vyshedskiy et al. & Al Jarad et al. (76% inspiratorische Crackles).<sup>77,2</sup>

In unserer Studie ließen sich im Median 1614 Crackles pro Patient pro Nacht nachweisen ( $Q_1 = 625$ ;  $Q_3 = 2087$ ). Hieraus ergab sich eine mediane stündliche Crackles-Rate von 202 ( $Q_1 = 70$ ;  $Q_3 = 261$ ). Aufgrund der großen Streuung der Messwerte ergaben sich große Standardabweichungen. Im Mittel betrug der Anteil an Epochen in welchen Crackles nachgewiesen wurden 22%. Die mittlere Rasselgeräusch-Anzahl war relativ stark beeinflusst durch zwei große Extremwerte. Es ist möglich, dass diese beiden Patienten durch einen unklaren gemeinsamen Faktor überproportional mehr Crackles aufwiesen. Vergleichbare Ergebnisse zur Prävalenz in der Langzeitauskultation gibt es nicht.

**Schlafbezogene Atmungsstörungen:** Im Mittel waren pro Messung bei ca. einem Fünftel der 960 Epochen SBAS registriert worden (21%). In der Gesamtaddition traten Apnoe- und Cheyne-Stokes-Phasen 121 mal pro Patient auf (Median = 121;  $Q_1 = 75$ ;  $Q_3 = 284$ ). Stündlich waren somit im Median 15 Atmungsstörungen zu sehen ( $Q_1 = 9$ ;  $Q_3 = 36$ ).

Zur Quantifizierung von Atmungsstörungen wird der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) verwendet. Dieser gibt die durchschnittliche Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Schlafstunde an. Die Literatur gibt für die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen einen großen Bereich von 47-76% an.<sup>32, 55,72,74</sup> Javaheri et al. untersuchten bei 81 Patienten mit CHI (LVEF < 45 %) das Auftreten von schlafbezogenen Atmungsstörungen mit einem AHI - Grenzwert von  $\geq 15$  und konnten eine Prävalenz von 51% nachweisen.<sup>32</sup> Sin et al. stellten bei ihrem Kollektiv (NYHA  $\geq$  II, LVEF  $27 \pm 16$  %) eine Häufigkeit von 61% fest.<sup>74</sup> In der vorliegenden Studie lag die Prävalenz mit dem gleichen AHI-Schwellenwert vergleichbar bei 54%.

### ***Wie sind Crackles und schlafbezogene Atemstörungen mit LVEF und BMI bei chronischer Herzinsuffizienz assoziiert?***

**Crackles:** Es gibt deskriptive Hinweise, dass Crackles mit dem Schweregrad der echokardiografisch gemessenen LVEF korrelieren ( $r_s = -0.42$ ;  $p = .16$ ). Die Patienten mit der schwersten linksventrikulären Herzinsuffizienz zeigten die meisten Rasselereignisse in unseren nächtlichen Langzeit-Messungen. Vergleichbare Ergebnisse von Langzeitauskultationen gibt es nicht, dennoch erscheint der Zusammenhang plausibel und bestätigt den subjektiven klinischen Eindruck. Möglicherweise wird die statistische Aussagekraft dadurch limitiert, dass Patienten mit einer HFPEF („Heart Failure with Preserved Ejection Fraction“) zwar an einer Herzinsuffizienz mit klinischen Symptomen wie Crackles und erhöhtem BNP leiden, allerdings eine echokardiografisch erhaltene LVEF aufweisen können.<sup>11</sup>

Weiterhin untersuchten wir den statistischen Zusammenhang von Rasselgeräuschen und laborchemischen Parametern. Diesbezüglich zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen Crackles und BNP ( $r_s = 0.23$ ;  $p = .45$ ).

Die höchsten laborchemischen BNP-Werte in unserem Patientenkollektiv gingen jedoch mit den meisten Rasselereignissen einher. Dies galt für unsere Messgruppe, es ließ sich allerdings keine allgemeingültige Aussage daraus ableiten, da das Ergebnis aufgrund der großen Streuung der Werte nicht unter dem Signifikanzniveau von 5% lag. Dunn et al. konnten 2006 in ihrer Studie bei 364 Patienten mit Herzinsuffizienz einen signifikant erhöhten BNP – Wert in der Gruppe mit Crackles gegenüber der Gruppe ohne Crackles nachweisen.<sup>19</sup> Korrelationskoeffizienten beschreiben zwar einen Zusammenhang, nicht allerdings eine Kausalität oder die Richtung der Wirkung einzelner Variablen. Pathophysiologisch führt eine erhöhte Volumen- und Druckbelastung des Herzens zur myokardialen Dehnung und konsekutiv zu einer erhöhten Ausschüttung von Brain-Natriuretic-Peptide.<sup>17</sup> Durch die Überbelastung des Herzens kommt es zur pulmonalen Stauung, welche zu einer Veränderung des Lungengewebes führt und durch pathologische Prozesse die transpulmonale Druckdifferenz erhöht. Folglich kommt es zum vermehrten Kollabieren von kleineren Atemwegen, welche sich bei der Inspiration wieder schlagartig eröffnen und dabei akustisch ein explosives Rasselgeräusch abgeben.<sup>23,24,42</sup>

Der mittlere BMI (Body Mass Index) unserer Studienteilnehmer lag bei 28,1 kg/m<sup>2</sup> ± 6,2. Es ließen sich in unserer Beobachtung zwar Hinweise auf eine Korrelation der Höhe des BMI und der Anzahl der Rasselgeräusche feststellen - diese war allerdings nicht ausreichend signifikant ( $r_s = 0.44$ ;  $p = .15$ ). In der CHARM-Studie von Kenchaiah et al wurden Patienten mit dekomp. CHI in BMI Gruppen unterteilt und auf klinische Symptome der Herzinsuffizienz untersucht. In der Gruppe mit niedrigerem BMI waren mehr Patienten mit Crackles als in Gruppen mit höheren BMI.<sup>34</sup> Möglicherweise sind Crackles bei niedrigerem BMI aufgrund einer geringeren Schallabschwächung mit der konventionellen Auskultation leichter zu detektieren. In unserer Studie wurde pro Patient nicht das grundsätzliche Vorhandensein von Rasselgeräuschen qualitativ bewertet, sondern die Häufigkeit der Rasselereignisse quantitativ gezählt und ist daher nur bedingt vergleichbar. Die Untersuchung der Korrelation des BMI und der Crackles-Häufigkeit war explorativer Absicht und ohne primären diagnostischen Nutzen.

Interessanterweise war das NYHA-Stadium ein unabhängiger Parameter, der weder signifikant mit Rassel- noch mit schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziiert war. Guglin et al. untersuchten diesbezüglich 433 Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz und LVEF <30% hinsichtlich der Korrelation von klinischen Symptomen und objektiven hämodynamischen Parametern. Es zeigte sich ebenfalls lediglich ein schwacher statistischer Zusammenhang. Die Autoren nahmen an, dass vermutlich schwer objektivierbare psychische und emotionale Faktoren eine wichtige Rolle für die Wahrnehmung der Symptome spielen würden und somit auch die Einteilung in die NYHA Gruppen beeinflussen.<sup>29</sup> Die NYHA-Klassifikation weist zudem eine hohe Inter-Rater Variabilität auf und ist daher nicht sicher reproduzierbar, weshalb dieses Ergebnis plausibel erscheint.<sup>7</sup>

**Schlafbezogene Atmungsstörungen:** Die Auswertung des Patientenkollektivs ergab einen positiven Zusammenhang zwischen der linksventrikulären systolischen Dysfunktion eines Patienten und der Prävalenz an Atmungsstörungen insgesamt ( $r_s = -0.55$ ;  $p = .05$ ). Der Parameter „Apnoe > 10s“ korrelierte stark und hochsignifikant mit der LVEF ( $r_s = -0.68$ ;  $p = .01$ ). Dies war deutlich stärker ausgeprägt als die LVEF mit Cheyne-Stokes-Ereignissen ( $r = -0.13$ ;  $p = .66$ ). Obwohl die Cheyne-Stokes-Atmung mit einer linksventrikulären Dysfunktion assoziiert ist, scheint in unseren Daten ihre Ausprägungshäufigkeit innerhalb einer Nacht lediglich schwach mit der Schwere der Herzinsuffizienz zusammenzuhängen. In der Literatur herrscht diesbezüglich keine eindeutige Studienlage. Schulz et al.<sup>72</sup> führen an, dass mögliche Ursachen unterschiedliche Scoring-Cut-Off Werte sein könnten, sowie Unterschiede im Rating (Inter-Rater-Variabilität) und die Anwendung uneinheitlicher Aufzeichnungsgeräte. Den stärksten Zusammenhang stellten Mared et. al bei der Cheyne-Stokes-Atmung mit dem Alter der Patienten fest und schlussfolgerten daraus, dass der einfache Zusammenhang mit einer niedrigen kardialen Auswurfsleistung möglicherweise eine allzu starke Vereinfachung sei.<sup>46</sup> Ein weiterer Grund für die unterschiedlichen Studienergebnisse könnte auch einer mangelnden Standardisierung geschuldet sein. Im Gegensatz zur zentralen und obstruktiven

Schlafapnoe ist die quantitative Auswertung der CSR weniger präzise definiert und es treten häufig diagnostische Schwierigkeiten auf.

Ebenfalls können medikamentöse Faktoren Einfluss auf die Prävalenz von CSR haben.  $\beta$ -Rezeptorblocker können die Sensibilität der Chemorezeptoren des Atemzentrums verändern und das sympathische Nervensystem dämpfen.<sup>13</sup> Folglich kann eine intensive Herzinsuffizienztherapie zu einer Verringerung der Prävalenz von CSR führen.<sup>38,8</sup> Aufgrund der fehlenden Polysomnographie lassen sich in dieser Studie nur allgemeine Angaben zur Prävalenz von schlafbedingten Atemstörungen machen. Eine Unterscheidung zwischen zentraler Schlafapnoe und obstruktiver Schlafapnoe ist indirekt durch die akustische Messung der Atemgeräusche nicht möglich. Das periodische spindelförmige Cheyne-Stokes-Atemmuster ließ sich in den Aufnahmen zwar deutlich erkennen, dennoch kann die Unterscheidung zwischen einer Cheyne-Stokes-Atmung und einer obstruktiven Schlafapnoe in einigen Fällen schwierig sein.<sup>72</sup> Die Kernaussage unserer Daten stimmt mit anderen Studienergebnissen überein: insgesamt gibt es eine erhöhte Prävalenz von schlafbedingten Atemstörungen bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, gemessen an der LVEF.<sup>72,32,76</sup>

Die stärksten signifikanten Korrelationen bestanden zwischen BMI und Cheyne-Stokes-Atmung ( $r_s = 0.88$ ;  $p < .001$ ), sowie BMI und der Gesamtprävalenz sämtlicher schlafbezogenen Atemstörungen ( $r_s = 0.77$ ;  $p = .003$ ). Die Korrelation des BMI mit Cheyne-Stokes-Episoden steht im Widerspruch zu der Studie von Mared et al.<sup>46</sup> In ihren Ergebnissen zeigte sich diesbezüglich keine signifikante Korrelation. Es ist allerdings allgemein bekannt, dass der BMI ein unabhängiger Risikofaktor für die obstruktive Schlafapnoe darstellt.<sup>74</sup> Ursächlich ist vermutlich die Ansammlung von Fettgewebe im Bereich des oberen Atemweges, welches zur Einengung des pharyngalen Raumes führt.<sup>73</sup> Die Korrelation der Cheyne-Stokes-Respiration mit BMI könnte wohlmöglich verzerrt sein, da keine sichere Differenzierung zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe stattfinden konnte. Die Assoziation des Übergewichts mit schlafbezogenen Atemstörungen deckt sich mit der „SchlaHF“-Studie von Arzt et al., in welcher neben dem BMI auch männliches Geschlecht, Alter und linksventrikuläre Dysfunktion als klinische

Prädiktoren für die Prävalenz von schlafbezogenen Atemstörungen identifiziert wurden.<sup>4</sup>

Analog zu den Crackles zeigte sich kein statistischer Zusammenhang des BNP-Werts mit nächtlichen Atmungsstörungen. Dies könnte an den hohen bekannten intraindividuellen Schwankungen des BNP-Spiegels und der niedrigen Probandenzahl liegen.<sup>12</sup> In einer vorangegangenen Arbeit zeigten Fenske et al., dass die Cheyne-Stokes-Atmung signifikant mit der neuroendokrinen Aktivität bei Patienten mit CHI assoziiert ist. Die Höhe des BNP-Spiegels korrelierte zwar schwach, aber signifikant mit dem Schweregrad der CSR, gemessen anhand des zentralen AHI-Index'.<sup>21</sup> Ein erhöhter BNP-Wert könne so als zusätzlicher diagnostischer Parameter die Indikationsstellung für eine Polysomnographie erleichtern.<sup>21</sup>

### 4.3 Klinische Relevanz & Ausblick der digitalen Auskultation

Die digitale Auskultation ist eine kostengünstige, ubiquitäre und objektive Möglichkeit Atem- und Atemnebengeräusche zu detektieren. Unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers, eliminiert sie den fehleranfälligen subjektiven Teil der klassischen Auskultation. Studien haben gezeigt, dass Sensibilität und Spezifität bei klassischen Auskultation nicht so hoch sind, wie häufig klinisch propagiert wird.<sup>47,81,83</sup>

#### ***Welche klinische Relevanz und Zukunftsaussicht haben Methoden der digitalen Auskultation?***

Eine Quantifizierung der Atemgeräusche über Nacht kann wertvolle Daten hinsichtlich der Verlaufskontrolle einer Herzinsuffizienztherapie und häufig begleitender schlafbezogener Atemstörungen liefern. Es ist bekannt, dass es im Rahmen einer chronischen Herzinsuffizienz bei Patienten zu nächtlichen Episoden von tachykardem Vorhofflimmern mit einer folglich akuten Linksherzbelastung kommen kann.<sup>44</sup> Diese akute Linksherzbelastung könnte sich durch eine Lungengeräuschanalyse non-invasiv monitoren lassen und ggf. eine Verbesserung der Therapie ermöglichen. Hierzu kann z.B. die Crackles-Rate herangezogen werden, da sie ein reproduzierbarer Wert ist und den Verlauf einer kardiopulmonalen Erkrankung wie z.B. einer Pneumonie, einer idiopathischen Lungenerkrankung oder einer chronischen Herzinsuffizienz widerspiegeln kann.<sup>79</sup> Bei der Verbesserung einer dekompensierten Herzinsuffizienz kommt es zu einer homogenen Verteilung der Lungenvibrationen, weshalb der Einsatz von multikanalbasierten Aufnahmesystemen vorteilhaft ist.<sup>82</sup> Aufgrund der hohen Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen empfehlen einige Autoren generell bei einer Herzinsuffizienz mit einer LVEF <40% die Durchführung einer schlafmedizinischen Diagnostik.<sup>72</sup> Die akustische Langzeitregistrierung kann bei auffälligen Apnoe-Phasen die Indikationsstellung für eine Polysomnographie zusätzlich erleichtern.

Neben dem Einsatz als Monitoring des klinischen Krankheitsverlaufs auf einer Intensivstation kann der Therapieverlauf auch im häuslichen Umfeld überwacht werden. Die Reduktion von Wheezing oder Husten-Ereignissen im Rahmen einer antiobstruktiven oder antitussiven Therapie kann somit objektiviert werden. Darüber hinaus ist der Einsatz von computerbasierter Geräuschanalyse auch als non-invasives Diagnostikum bei unklaren Symptomen wie Dyspnoe, Giemen (Wheezing) oder Husten im Schlaf möglich. Dafür ist eine detaillierte Spektralanalyse der akustischen Emissionen der Lunge notwendig, um pathognomonische Geräusche zu erkennen. Für die Diagnosestellung werden charakteristische Frequenzbereiche, Geräuschkdauer und -zeitpunkt innerhalb des Atemzyklus erfasst und mit Hilfe von Algorithmen oder Datenbanken analysiert. Für die Symptome „Wheezing“ und „Husten“ existieren bereits für den LEOSound-Rekorder automatische Algorithmen mit Sensitivitäten und Spezifitäten von 80-95%.<sup>27</sup> Diese Algorithmen können z.B. zur Früherkennung von Asthma bronchiale bei Klein- und Schulkindern angewendet werden. Ein automatischer Algorithmus zur schnellen Erkennung von feinen oder groben Crackles existiert für den in der Studie vorgestellten Rekorder noch nicht. Die hier erhobenen Daten sollen zum Trainieren eines solchen Algorithmus angewandt werden.

In Zukunft müssen Nachteile der digitalen Lungengeräuschanalyse weiter eliminiert werden. Insbesondere die Empfindlichkeit gegenüber Störgeräuschen kann beim Einsatz im klinischen Alltag zu Problemen führen und erfordert noch technische Verbesserungen. Zudem treten diagnostische Schwierigkeiten bei der Koexistenz von mehreren Pathologien gleichzeitig auf. Bei der Bewertung der Geräusche müssen altersbedingte Effekte beachtet werden – wie z.B. das Entfaltungsknistern bei älteren herzgesunden Patienten.<sup>33</sup>

Aktuell befinden sich einige Pilotprojekte in der Entwicklung, welche sich mit der digitalen Lungengeräuschanalyse beschäftigen. Ein vielversprechendes Projekt von Reyes et al. aus Mexiko kombiniert die digitale Auskultation mit der Benutzung von Smartphones und einer installierbaren Applikation.<sup>66</sup> Über aufzuklebende Mikrophone werden die Geräusche an das Smartphone übertragen, welches mit einer Software die Analyse und Speicherung der Daten

durchführt. Lungengeräusche sollen dadurch ubiquitär im ambulanten Bereich und kostengünstig untersucht werden können. Patienten mit sonst schwierigem Zugang zur hochspezialisierten Medizin könnten in frühen Stadien einer Erkrankung rechtzeitig erkannt und einer Therapie zugeführt werden.

Die klinische Relevanz der vorgestellten Technik wird auch in der aktuellen Covid-19-Pandemie deutlich. Die TU Graz entwickelt ein Mehrkanal-Aufnahmegerät zur computergestützten Geräuschanalyse als Ergänzung für die medizinische Diagnostik. Aktuell läuft eine Studie zur Früherkennung von Covid-19-Infektionen, welche bestehende Screening-Methoden unterstützen könnte.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die digitale Lungengeräuschanalyse großes Potential im Bereich des Monitorings von Patienten mit kardiologischen und pneumologischen Erkrankungen bietet. Sie stellt für die etablierte diagnostische Medizin ein kostengünstiges, ubiquitäres und non-invasives Hilfsmittel dar. Insbesondere Smartphone-basierte Anwendungsmöglichkeiten und damit verbundene globale Datenbanken mit Algorithmen auf Basis von Mustererkennung und künstlicher Intelligenz sind sehr vielversprechende Technologien der Zukunft.

Aus dieser Pilotstudie ergeben sich folgende Erkenntnisse: Die Objektivierung von Crackles bei chronischer Herzinsuffizienz ist mit dem LEOSound-Aufnahmegerät in dem vorgestellten Studienprotokoll grundsätzlich durchführbar. Crackles und schlafbezogene Atemstörungen haben eine erhöhte Prävalenz bei niedriger LVEF. Zur besseren signifikanten Messung von Crackles sollte in Folgestudien eine Kohorte gesunder Probanden über den gleichen Zeitraum gemessen werden, um zufällige Crackles besser identifizieren und die Validität der Methode überprüfen zu können. Ebenfalls sollte in einer prospektiven Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz die stündliche Crackles-Rate mit den Hauptoutcome-Parametern einer Hospitalisierung und eines malignen Rhythmusereignisses untersucht werden. Somit könnte die Crackles/h-Rate als prognostischer Marker und ggf. als Marker der medikamentösen Einstellung der Herzinsuffizienz-Therapie Anwendung finden.

## 5 Zusammenfassung

Einleitung: Die digitale Auskultation bietet eine objektive, ubiquitäre und kostengünstige Möglichkeit Lungen- und Herzerkrankungen anhand ihrer charakteristischen Atemgeräusche zu detektieren. Vorangegangene Studien haben sich mit der akustischen Analyse pathognomonischer Atemnebengeräusche beschäftigt. Ihren Ergebnissen ist gemeinsam, dass Krankheiten spezifische differentialdiagnostische Charakteristika aufweisen, welche der Diagnosestellung behilflich sein können. Mit dem LEOSound-Langzeitrekorder ist es möglich geworden Atemgeräusche im Sinne eines Langzeit-Stethoskops aufzuzeichnen und anschließend auszuwerten.

Die chronische Herzinsuffizienz ist heutzutage eine der häufigsten und kostenintensivsten Erkrankungen. Diese Arbeit untersucht erstmalig mittels digitaler Langzeitauskultation die Prävalenzen von Crackles und schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit dekomp. chronischer Herzinsuffizienz über einen nächtlichen Zeitraum von 8 Stunden. Die erhobenen Daten sollen in Zukunft dem Trainieren eines automatischen Crackles-Algorithmus dienen.

Methodik: Die Atem- und Atemnebengeräusche von 13 Patienten mit dekomp. chron. Herzinsuffizienz (LVEF <40% oder BNP >35pg/ml) wurden mittels digitaler Auskultation über acht Stunden nachts aufgezeichnet. Anschließend erfolgte eine Analyse der Geräuschspektrogramme Epoche für Epoche durch einen Experten. Hierfür wurden 37.440 aufgezeichnete 30-Sekunden-Epochen audiovisuell vidiert und pathologische Ereignisse entsprechend erfasst. Die untersuchte Datenmenge enthielt bei jedem Patienten die Spektrogramme der Trachea, sowie die der basalen Anteile des linken und rechten Lungenflügels. Es wurden die Prävalenzen von Crackles-, Apnoe- und Cheyne-Stokes-Ereignissen ermittelt und statistisch ausgewertet. Eine statistische Analyse hinsichtlich Korrelationen mit der LVEF, dem BNP-Wert und dem BMI wurde durchgeführt.

Ergebnisse: Alle Patienten wiesen in den akustischen Langzeitaufnahmen Rasselgeräusche auf. Im Median ließen sich 1614 Crackles pro Patient pro Nacht nachweisen ( $Q_1 = 625$ ;  $Q_3 = 2087$ ). Die mediane Crackles-Rate/h betrug 202 ( $Q_1$

= 70;  $Q_3 = 261$ ). In 22% der nächtlichen Epochen (30s Abschnitte) fanden wir Crackles in der Aufnahme. Phasenweise gab es Epochen ohne Crackles.

Der mittlere BMI der Studienteilnehmer lag bei  $28,1 \text{ kg/m}^2 \pm 6,2$ . Die stärksten signifikanten Korrelationen wurden zwischen BMI und Cheyne-Stokes-Atmung ( $r_s = 0.88$ ;  $p < .001$ ), sowie BMI und der Gesamtprävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen gefunden ( $r_s = 0.77$ ;  $p = .003$ ).

Die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen mit einem AHI - Grenzwert von  $\geq 15$  lag bei 54%. Apnoe- und Cheyne-Stokes-Phasen traten im Median mit einer Häufigkeit von 121-mal pro Patient pro Nacht auf ( $Q_1 = 75$ ;  $Q_3 = 284$ ). Stündlich wurden im Median 15 Atmungsstörungen ( $Q_1 = 9$ ;  $Q_3 = 36$ ) registriert. In 21% der Epochen wurden unspezifische Apnoen festgestellt.

Eine geringere LVEF korrelierte signifikant mit mehr schlafbezogenen Atmungsstörungen ( $r_s = -0.55$ ;  $p = .05$ ). Die Subgruppenanalyse zeigte einen ausgeprägten signifikanten Zusammenhang der LVEF mit der Häufigkeit einzelner unspezifischer Apnoen, welche länger als 10s andauerten ( $r_s = -0.68$ ;  $p = .01$ ). Die NYHA-Gruppe korrelierte in dieser Messreihe weder signifikant mit Rassel- noch mit Apnoe-Ereignissen.

Fazit: In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass sich Langzeitmessungen von Atem- und Atemnebengeräuschen mit dem LEOSound-Rekorder praktisch durchführen ließen und Crackles zuverlässig zu messen sind. Es gibt eine erhöhte Prävalenz von Rasselgeräuschen und schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, gemessen an der LVEF. Insbesondere unspezifische Apnoen mit einer Dauer von  $>10s$  korrelieren positiv mit der eingeschränkten linksventrikulären Dysfunktion. Es gibt Hinweise, dass die Crackles-Häufigkeit positiv zusammenhängt mit dem BNP-Wert und der Ausprägung der linksventrikulären Herzinsuffizienz eines Patienten. Ein hoher BMI scheint mit mehr Rasselereignissen und schlafbezogenen Atmungsstörungen assoziiert zu sein – insbesondere mit Cheyne-Stokes-Atmungen.

Die digitale Langzeitauskultation bietet großes Potential im Bereich des Monitorings von Patienten mit kardiologischen und pneumologischen Erkrankungen. Sie stellt für die etablierte Medizin ein kostengünstiges, ubiquitäres und non-invasives Hilfsmittel dar.

## 6 Summary

**INTRODUCTION:** Digital auscultation provides an objective, ubiquitous, and cost-effective means of detecting pulmonary and cardiac diseases based on their characteristic breath sounds. Previous studies have focused on the acoustic analysis of pathognomonic breath sounds. Common to their results is that diseases have specific differential diagnostic characteristics that can aid in diagnosis. It is only in recent years that binding standards have been established regarding the technical requirements of an acoustic recording system, so that the comparison of individual research results was only possible to a limited extent. With the LEOSound long-term recorder, it has become possible to record respiratory sounds in the sense of a long-term stethoscope and to evaluate them. Chronic heart failure is one of the most common and cost-intensive diseases today. This work investigates by means of digital long-term auscultation the prevalences of crackles and sleep-related respiratory disorders in patients with decomp. chronic heart failure. To date, there has been no comparable study using this method over a nocturnal period of 8 hours. The collected data will be used to train an automatic crackles algorithm in the future.

**METHODS:** The respiratory and breath sounds of 13 patients with decomp. chronic. Heart failure (LVEF <40% or BNP >35pg/ml) were recorded by digital auscultation over eight hours at night. Subsequently, an analysis of the sound spectrograms was performed epoch by epoch by an expert. For this purpose, 37,440 recorded 30-second epochs were audiovisually videotaped, and pathological events were recorded accordingly. The data set examined included spectrograms of the trachea, as well as those of the basal portions of the left and right lungs, in each patient. The prevalences of crackles, apnea, and Cheyne-Stokes events were determined and statistically analyzed. Statistical analysis regarding correlations with LVEF, BNP value, and BMI was performed.

**RESULTS:** All patients exhibited rales in the long-term acoustic recordings. A median of 1614 crackles per patient per night could be detected (Q1 = 625; Q3 = 2087). The median crackle rate/h was 202 (Q1 = 70; Q3 = 261). In 22% of the

nocturnal epochs (30s sections) we found crackles in the recording. Phasically, there were epochs without crackles events.

The mean BMI of the study participants was  $28.1 \text{ kg/m}^2 \pm 6.2$ . Pearson's correlation showed an association between increased BMI and more frequent occurrence of crackles events ( $r_P = 0.62$ ;  $p = .03$ ), which was not statistically robust to extreme values ( $r_S = 0.44$ ;  $p = .15$ ). The strongest significant correlations were found between BMI and Cheyne-Stokes respiration ( $r_S = 0.88$ ;  $p < .001$ ), and BMI and overall prevalence of sleep-related breathing disorders ( $r_S = 0.77$ ;  $p = .003$ ).

The prevalence of sleep-related breathing disorders with an AHI cutoff of  $\geq 15$  was 54%. Apnea and Cheyne-Stokes episodes occurred at a median frequency of 121 times per patient per night (Q1 = 75; Q3 = 284). Hourly, a median of 15 respiratory episodes were recorded (Q1 = 9; Q3 = 36). Nonspecific apneas were noted in 21% of epochs.

Lower LVEF correlated significantly with more sleep-related breathing disorders ( $r_S = -0.55$ ;  $p = .05$ ). Subgroup analysis showed a significant correlation of LVEF with the frequency of single nonspecific apneas lasting longer than 10s ( $r_S = -0.68$ ;  $p = .01$ ). The NYHA group did not correlate significantly with either rales or apnea events in this series of measurements.

**CONCLUSION:** In this work, it was shown that long-term measurements of breath sounds and respiratory sounds could be practically performed with the LEOSound recorder and crackles could be reliably measured. There is an increased prevalence of rales and sleep-disordered breathing in patients with severe heart failure as measured by LVEF. In particular, nonspecific apneas lasting  $>10$ s correlate positively with impaired left ventricular dysfunction. There is evidence that the number of crackles is positively related to BNP levels and the severity of a patient's left ventricular failure. A high BMI appears to be associated with more crackles events and sleep-disordered breathing - especially Cheyne-Stokes breathing.

Long-term digital auscultation offers great potential in the field of monitoring patients with cardiac and pneumological diseases. It represents a cost-effective, ubiquitous and non-invasive tool for established medicine.

## Literaturverzeichnis

1. Akasaka K, Konno K, Ono Y, Abe C, Kumagai M, Ise T. Acoustical Studies on Respiratory Sounds in Asthmatic Patients. *Tohoku J exp Med*. Published online 1975:323-333.
2. Al Jarad N, Davies SW, Logan-Sinclair R, Rudd RM. Lung crackle characteristics in patients with asbestosis, asbestos-related pleural disease and left ventricular failure using a time-expanded waveform analysis — a comparative study. *Respir Med*. 1994;88(1):37-46. doi:10.1016/0954-6111(94)90172-4
3. Arzneimittelkommission Der Deutschen Apotheker (AMK), Arzneimittelkommission Der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Bundesarbeitsgemeinschaft Selbsthilfe (BAG Selbsthilfe), et al. *NVL Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage*. Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV); Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2019. doi:10.6101/AZQ/000482
4. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):116-125. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014
5. Aviles-Solis JC, Jácome C, Davidsen A, et al. Prevalence and clinical associations of wheezes and crackles in the general population: the Tromsø study. *BMC Pulm Med*. 2019;19(1):173. doi:10.1186/s12890-019-0928-1
6. Bahoura M., Lu X. Separation of crackles from vesicular sounds using wavelet packet transform. *Acoustics, Speech and Signal Processing ICASSP 2006*; 2: 1076-79.
7. Bennett JA, Riegel B, Bittner V, Nichols J. Validity and reliability of the NYHA classes for measuring research outcomes in patients with cardiac disease. *Heart Lung*. 2002;31(4):262-270. doi:10.1067/mhl.2002.124554
8. Bennett S, Bruton A, Barney A, Havelock T, Bennett M. The Relationship Between Crackle Characteristics and Airway Morphology in COPD. *Respir Care*. 2015;60(3):412-421. doi:10.4187/respcare.03543
9. Bettencourt PE, Del Bono EA, Spiegelman D, Hertzmark E, Murphy RL. Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(5 Pt 1):1291-1297. doi:10.1164/ajrccm.150.5.7952555
10. Böhme H. [Behavior of the intrathoracic cavity in passage of low-frequency sound and its diagnostic importance. IV. Sound passage on infiltrating lung changes]. *Z Erkr Atmungsorgane Folia Bronchol*. 1970;132(3):325-335.
11. Boombhi J, Bele A, Temgoua MN, et al. *Comparative Analysis of the Clinical Presentations, Cardiovascular and Laboratory Findings and Treatment of Heart Failure with Preserved and Reduced Ejection Fractions in Cameroon: A Multicenter Cross-Sectional Study*. *Cardiovascular Medicine*; 2020. doi:10.1101/2020.11.08.20227751
12. Bruins S, Fokkema MR, Römer JWP, et al. High intraindividual variation of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in patients with stable chronic heart failure. *Clin Chem*. 2004;50(11):2052-2058. doi:10.1373/clinchem.2004.038752

13. Campbell SC, Lauver GL, Cobb RB. Central ventilatory depression by oral propranolol. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(6):758-764. doi:10.1038/clpt.1981.235
14. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences.* 0 ed. Routledge; 2013. doi:10.4324/9780203771587
15. Connolly MJ, Crowley JJ, Vestal RE. Clinical significance of crepitations in elderly patients following acute hospital admission: a prospective study. *Age Ageing.* 1992;21(1):43-48. doi:10.1093/ageing/21.1.43
16. Cowie MR. Sleep apnea: State of the art. *Trends Cardiovasc Med.* 2017;27(4):280-289. doi:10.1016/j.tcm.2016.12.005
17. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(25):2357-2368. doi:10.1016/j.jacc.2007.09.021
18. Decker P. Lungengeräuschanalyse bei herzinsuffizienten Patienten - Eine Pilotstudie zur Detektion von Rasselgeräuschen mittels elektronischer Auskultation.
19. Dunn P, Gambetta M, Nelson D, Arena R. RELATIONSHIP BETWEEN PULMONARY AUSCULTATION AND BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH HEART FAILURE: *J Cardpulm Rehabil.* 2006;26(4):272. doi:10.1097/00008483-200607000-00076
20. Everitt BS. *Medical Statistics from A to Z: A Guide for Clinicians and Medical Students.* 2nd ed. Cambridge University Press; 2006. doi:10.1017/CBO9780511544453
21. Fenske PH. Bedeutung laborchemischer und echokardiographischer Parameter in der Diagnostik der Zentralen Schlafapnoe bei Patienten mit Chronischer Herzinsuffizienz. Published online December 29, 2010. doi:10.17192/Z2010.0705
22. Fischer P, Gross V, Kroenig J, et al. Description of nighttime cough epochs in patients with stable COPD GOLD II&ndash;IV. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;Volume 13:1071-1078. doi:10.2147/COPD.S154539
23. Forgacs P. CRACKLES AND WHEEZES. *The Lancet.* 1967;290(7508):203-205. doi:10.1016/S0140-6736(67)90024-4
24. Fredberg JJ, Holford SK. Discrete lung sounds: crackles (rales) as stress-relaxation quadrupoles. *J Acoust Soc Am.* 1983;73(3):1036-1046. doi:10.1121/1.389151
25. Gavriely N, Palti Y, Alroy G. Spectral characteristics of normal breath sounds. *J Appl Physiol.* 1981;50(2):307-314. doi:10.1152/jappl.1981.50.2.307
26. Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB. Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol.* 1989;66(5):2251-2261. doi:10.1152/jappl.1989.66.5.2251
27. Gross V, Scholtes M, Sohrabi K, Weissflog A, Nikolaizik W, Koehler U. Validation of the LEOSound®-monitor for standardized detection of cough and wheezing in children. *Worldsleep 2015 - 7th World Congr World Sleep Fed Hosted ESRS Istanb TR Abstr Book No 468 P 143.* Published online 2015.
28. Grotz B. Grundwissen Physik. :498.
29. Guglin M, Patel T, Darbinyan N. Symptoms in heart failure correlate poorly with objective haemodynamic parameters: *Symptoms in heart failure. Int J Clin Pract.* 2012;66(12):1224-1229. doi:10.1111/j.1742-1241.2012.03003.x
30. Hanns A, ed. *AllEx - Alles fürs Examen: Das.* 2nd ed. Georg Thieme Verlag; 2014:b-003-125875. doi:10.1055/b-003-125875
31. Hoppe UC, Erdmann E, für die Kommission¶Klinische Kardiologie. Leitlinien zur Therapie der chronischen HerzinsuffizienzHerausgegeben vom

Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung Bearbeitet im Auftrag der Kommission für Klinische Kardiologie in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. *Z Für Kardiologie*. 2001;90(3):218-237.

doi:10.1007/s003920170187

32. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97(21):2154-2159.

doi:10.1161/01.cir.97.21.2154

33. Kataoka H, Matsuno O. Age-related pulmonary crackles (rales) in asymptomatic cardiovascular patients. *Ann Fam Med*. 2008;6(3):239-245.

doi:10.1370/afm.834

34. Kenchaiah S, Pocock SJ, Wang D, et al. Body Mass Index and Prognosis in Patients With Chronic Heart Failure: Insights From the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) Program. *Circulation*. 2007;116(6):627-636.

doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.679779

35. Kiyokawa H, Greenberg M, Shirota K, Pasterkamp H. Auditory detection of simulated crackles in breath sounds. *Chest* 119 (6): 1886-92, 2001.

36. Koehler U, Hildebrandt O, Kerzel S, et al. Atemgeräusche und Atem-Nebengeräusche. *Pneumologie*. 2016;70(06):397-404. doi:10.1055/s-0042-106155

37. Koehler U, Kesper K, Timmesfeld N, Grimm W. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;203:775-778.

doi:10.1016/j.ijcard.2015.11.054

38. Köhnlein T, Welte T. Does beta-blocker treatment influence central sleep apnoea? *Respir Med*. 2007;101(4):850-853. doi:10.1016/j.rmed.2006.11.023

39. Kraman SS. The Relationship Between Airflow and Lung Sound Amplitude in Normal Subjects. *Chest*. 1984;86(2):225-229.

doi:10.1378/chest.86.2.225

40. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice: Design and analysis of pilot studies. *J Eval Clin Pract*. 2004;10(2):307-312. doi:10.1111/j.2002.384.doc.x

41. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J – Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233-271. doi:10.1093/ehjci/jev014

42. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(2):171-180.

doi:10.1016/j.jacc.2006.08.046

43. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Figueiredo AC, Inoue D. Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: causes and consequences. *Clin Sao Paulo Braz*. 2005;60(4):333-344. doi:10.1590/s1807-

59322005000400012

44. Manfredini R, Portaluppi F, Boari B, Salmi R, Fersini C, Gallerani M. CIRCADIAN VARIATION IN ONSET OF ACUTE CARDIOGENIC PULMONARY EDEMA IS INDEPENDENT OF PATIENTS' FEATURES AND UNDERLYING PATHOPHYSIOLOGICAL CAUSES. *Chronobiol Int*.

2000;17(5):705-715. doi:10.1081/CBI-100101076

45. Mankar JV, Malviya PK. Analysis of lung diseases and detecting deformities in human lung by classifying lung sounds. In: *2014 International Conference on Communication and Signal Processing*. IEEE; 2014:1059-1063. doi:10.1109/ICCSP.2014.6950009
46. Mared L, Cline C, Erhardt L, Berg S, Midgren B. Cheyne-Stokes respiration in patients hospitalised for heart failure. *Respir Res*. 2004;5:14. doi:10.1186/1465-9921-5-14
47. Martindale JL, Wakai A, Collins SP, et al. Diagnosing Acute Heart Failure in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2016;23(3):223-242. doi:10.1111/acem.12878
48. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. doi:10.1093/eurheartj/ehab368
49. Meslier N, Charbonneau G, Racineux JL. Wheezes. *Eur Respir J*. 1995;8(11):1942-1948.
50. Murphy R. Discontinuous Adventitious Lung Sounds. *Semin Respir Crit Care Med*. 1985;6(03):210-219. doi:10.1055/s-2007-1011499
51. Murphy RL, Holford SK, Knowler WC. Visual lung-sound characterization by time-expanded wave-form analysis. *N Engl J Med*. 1977;296(17):968-971. doi:10.1056/NEJM197704282961704
52. Nagasaka Y. Lung Sounds in Bronchial Asthma. *Allergol Int*. 2012;61(3):353-363. doi:10.2332/allergolint.12-RAI-0449
53. Nationale Versorgungsleitlinie Chronische Herzinsuffizienz – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. Published online 2019:164.
54. Neumann T, Biermann J, Neumann A, et al. Heart Failure. *Dtsch Arzteblatt Online*. Published online April 17, 2009. doi:10.3238/arztebl.2009.0269
55. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):251-257. doi:10.1016/j.ejheart.2006.08.003
56. Padilla-Ortiz AL, Ibarra D. Lung and Heart Sounds Analysis: State-of-the-Art and Future Trends. *Crit Rev Biomed Eng*. 2018;46(1):33-52. doi:10.1615/CritRevBiomedEng.2018025112
57. Pasterkamp H, Brand PLP, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *Eur Respir J*. 2016;47(3):724-732. doi:10.1183/13993003.01132-2015
58. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. Respiratory Sounds. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(3):974-987. doi:10.1164/ajrccm.156.3.9701115
59. Pearce JMS. Cheyne-Stokes respiration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72(5):595-595. doi:10.1136/jnnp.72.5.595
60. Piirilä P, Sovijärvi AR. Crackles: recording, analysis and clinical significance. *Eur Respir J*. 1995;8(12):2139-2148. doi:10.1183/09031936.95.08122139
61. Piirilä P, Sovijärvi AR, Kaisla T, Rajala HM, Katila T. Crackles in patients with fibrosing alveolitis, bronchiectasis, COPD, and heart failure. *Chest*. 1991;99(5):1076-1083. doi:10.1378/chest.99.5.1076
62. Ponte DF, Moraes R, Hizume DC, Alencar AM. Characterization of crackles from patients with fibrosis, heart failure and pneumonia. *Med Eng Phys*. 2013;35(4):448-456. doi:10.1016/j.medengphy.2012.06.009

63. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-143. doi:10.1513/pats.200709-155MG
64. Reichert S, Gass R, Brandt C, Andrès E. Analysis of Respiratory Sounds: State of the Art. *Clin Med Circ Respir Pulm Med.* 2008;2:45-58.
65. Rev ER, Sovijärvi ARA, Dalmasso F, et al. *Definition of Terms for Applications of Respiratory Sounds.*; 905.
66. Reyes BA, Olvera-Montes N, Charleston-Villalobos S, González-Camarena R, Mejía-Ávila M, Aljama-Corrales T. A Smartphone-Based System for Automated Bedside Detection of Crackles Sounds in Diffuse Interstitial Pneumonia Patients. *Sensors.* 2018;18(11). doi:10.3390/s18113813
67. Roguin A. Rene Theophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826): the man behind the stethoscope. *Clin Med Res.* 2006;4(3):230-235. doi:10.3121/cmr.4.3.230
68. S3 Leitlinie chronische Herzinsuffizienz 2018. Accessed October 2, 2019. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/nvl-006.html>
69. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie.* 2017;20(S2):97-180. doi:10.1007/s11818-016-0093-1
70. Sands SA, Owens RL. Congestive Heart Failure and Central Sleep Apnea. *Crit Care Clin.* 2015;31(3):473-495. doi:10.1016/j.ccc.2015.03.005
71. Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med.* 2015;10(3):158. doi:10.4103/1817-1737.160831
72. Schulz R, Blau A, Börgel J, et al. Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J.* 2007;29(6):1201-1205. doi:10.1183/09031936.00037106
73. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, et al. Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-530. doi:10.1164/rccm.200208-866OC
74. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-1106. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9903020
75. Statistisches Bundesamt. Herzinsuffizienz häufigster Grund für einen Krankenhausaufenthalt in 2006 | Presseportal. Accessed November 6, 2019. <https://www.presseportal.de/pm/32102/1148965>
76. Tremel F, Pépin JL, Veale D, et al. High prevalence and persistence of sleep apnoea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J.* 1999;20(16):1201-1209. doi:10.1053/euhj.1999.1546
77. Vyshedskiy A, Alhashem RM, Paciej R, et al. Mechanism of inspiratory and expiratory crackles. *Chest.* 2009;135(1):156-164. doi:10.1378/chest.07-1562
78. Vyshedskiy A, Bezares F, Paciej R, Ebril M, Shane J, Murphy R. Transmission of crackles in patients with interstitial pulmonary fibrosis, congestive heart failure, and pneumonia. *Chest.* 2005;128(3):1468-1474. doi:10.1378/chest.128.3.1468
79. Vyshedskiy A, Ishikawa S, Murphy RL. Crackles Pitch and Rate Do Not Vary Significantly During a Single Automated-Auscultation Session in Patients With Pneumonia, Congestive Heart Failure, or Interstitial Pulmonary Fibrosis.

*Respir Care*. 2011;56(6):806-817. doi:10.4187/respcare.00999

80. Vyshedskiy A, Murphy R. Crackle Pitch Rises Progressively during Inspiration in Pneumonia, CHF, and IPF Patients. *Pulm Med*. 2012;2012. doi:10.1155/2012/240160

81. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, Mak E, Ayas NT. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA*. 2005;294(15):1944-1956. doi:10.1001/jama.294.15.1944

82. Wang Z, Xiong Y xia. Computerized lung sound analysis following clinical improvement of pulmonary edema due to congestive heart failure exacerbations. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(9):1127-1132.

83. Wong GC, Ayas NT. Clinical approaches to the diagnosis of acute heart failure. *Curr Opin Cardiol*. 2007;22(3):207-213. doi:10.1097/HCO.0b013e3280d357e1

# Anhang

## Datenmaterial, deskriptive Statistik

**Korrelationen**

		BMI	LVEF	BNP	NYHA	Crackle	CrackleProStunde	Apnoe	ApnoeProStunde	CheyneStokes	CheyneStokesProStunde	Gesamtapnoe	GesamtapnoeProStunde	
Spearman-Rho	BMI	Korrelationskoeffizient	1,000	-,408	-,084	,381	,442	,442	,055	,055	,875**	,875**	,773**	,773**
		Sig. (2-seitig)	.	,188	,795	,222	,150	,150	,866	,866	<,001	<,001	,003	,003
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
LVEF		Korrelationskoeffizient	-,408	1,000	,033	,028	-,416	-,416	-,678*	-,678*	-,134	-,134	-,549	-,549
		Sig. (2-seitig)	,188	.	,915	,926	,157	,157	,011	,011	,663	,663	,052	,052
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
BNP		Korrelationskoeffizient	-,084	,033	1,000	,448	,231	,231	-,267	-,267	-,022	-,022	-,215	-,215
		Sig. (2-seitig)	,795	,915	.	,125	,448	,448	,377	,377	,943	,943	,481	,481
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
NYHA		Korrelationskoeffizient	,381	,028	,448	1,000	,224	,224	-,009	-,009	,289	,289	,123	,123
		Sig. (2-seitig)	,222	,926	,125	.	,462	,462	,977	,977	,339	,339	,690	,690
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Crackle		Korrelationskoeffizient	,442	-,416	,231	,224	1,000	1,000**	,066	,066	,088	,088	,429	,429
		Sig. (2-seitig)	,150	,157	,448	,462	.	.	,830	,830	,775	,775	,143	,143
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
CrackleProStunde		Korrelationskoeffizient	,442	-,416	,231	,224	1,000**	1,000	,066	,066	,088	,088	,429	,429
		Sig. (2-seitig)	,150	,157	,448	,462	.	.	,830	,830	,775	,775	,143	,143
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Apnoe		Korrelationskoeffizient	,055	-,678*	-,267	-,009	,066	,066	1,000	1,000**	-,015	-,015	,352	,352
		Sig. (2-seitig)	,866	,011	,377	,977	,830	,830	.	.	,961	,961	,239	,239
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
ApnoeProStunde		Korrelationskoeffizient	,055	-,678*	-,267	-,009	,066	,066	1,000**	1,000	-,015	-,015	,352	,352
		Sig. (2-seitig)	,866	,011	,377	,977	,830	,830	.	.	,961	,961	,239	,239
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
CheyneStokes		Korrelationskoeffizient	,875**	-,134	-,022	,289	,088	,088	-,015	-,015	1,000	1,000**	,738**	,738**
		Sig. (2-seitig)	<,001	,663	,943	,339	,775	,775	,961	,961	.	.	,004	,004
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
CheyneStokesProStunde		Korrelationskoeffizient	,875**	-,134	-,022	,289	,088	,088	-,015	-,015	1,000**	1,000	,738**	,738**
		Sig. (2-seitig)	<,001	,663	,943	,339	,775	,775	,961	,961	.	.	,004	,004
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
Gesamtapnoe		Korrelationskoeffizient	,773**	-,549	-,215	,123	,429	,429	,352	,352	,738**	,738**	1,000	1,000**
		Sig. (2-seitig)	,003	,052	,481	,690	,143	,143	,239	,239	,004	,004	.	.
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13
GesamtapnoeProStunde		Korrelationskoeffizient	,773**	-,549	-,215	,123	,429	,429	,352	,352	,738**	,738**	1,000**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,003	,052	,481	,690	,143	,143	,239	,239	,004	,004	.	.
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

\* . Die Korrelation ist auf dem 0,05 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Korrelationen**

		BMI	LVEF	BNP	NYHA	Crackle	CrackleProStunde	Apnoe	ApnoeProStunde	CheyneStokes	CheyneStokesProStunde	Gesamtapnoe	GesamtapnoeProStunde	
BMI	Pearson-Korrelation	1	-,438	,039	,343	,624*	,623*	-,138	-,135	,670*	,673*	,621*	,625*	
		Sig. (2-seitig)	,154	,905	,275	,030	,031	,669	,675	,017	,017	,031	,030	
		N	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12	
LVEF	Pearson-Korrelation	-,438	1	-,331	,059	-,451	-,448	-,562*	-,560*	-,212	-,208	-,454	-,449	
		Sig. (2-seitig)	,154	.	,269	,849	,122	,125	,046	,047	,487	,495	,119	,124
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
BNP	Pearson-Korrelation	,039	-,331	1	,375	,663*	,662*	,223	,225	-,128	-,125	-,035	-,032	
		Sig. (2-seitig)	,905	,269	.	,206	,014	,014	,465	,460	,678	,684	,908	,918
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
NYHA	Pearson-Korrelation	,343	,059	,375	1	,200	,201	-,011	-,008	,067	,071	,063	,069	
		Sig. (2-seitig)	,275	,849	,206	.	,512	,510	,972	,980	,828	,819	,837	,824
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
Crackle	Pearson-Korrelation	,624*	-,451	,663*	,200	1	1,000**	,340	,347	,104	,111	,251	,260	
		Sig. (2-seitig)	,030	,122	,014	,512	.	<,001	,256	,246	,734	,717	,409	,391
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
CrackleProStunde	Pearson-Korrelation	,623*	-,448	,662*	,201	1,000**	1	,338	,345	,104	,111	,249	,259	
		Sig. (2-seitig)	,031	,125	,014	,510	<,001	.	,258	,248	,736	,719	,412	,393
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
Apnoe	Pearson-Korrelation	-,138	-,562*	,223	-,011	,340	,338	1	1,000**	-,250	-,252	,170	,167	
		Sig. (2-seitig)	,669	,046	,465	,972	,256	,258	.	<,001	,410	,406	,579	,585
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
ApnoeProStunde	Pearson-Korrelation	-,135	-,560*	,225	-,008	,347	,345	1,000**	1	-,250	-,252	,170	,168	
		Sig. (2-seitig)	,675	,047	,460	,980	,246	,248	<,001	.	,409	,407	,580	,584
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
CheyneStokes	Pearson-Korrelation	,670*	-,212	-,128	,067	,104	,104	-,250	-,250	1	1,000**	,912**	,912**	
		Sig. (2-seitig)	,017	,487	,678	,828	,734	,736	,410	,409	.	<,001	<,001	<,001
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
CheyneStokesProStunde	Pearson-Korrelation	,673*	-,208	-,125	,071	,111	,111	-,252	-,252	1,000**	1	,910**	,912**	
		Sig. (2-seitig)	,017	,495	,684	,819	,717	,719	,406	,407	<,001	.	<,001	<,001
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
Gesamtapnoe	Pearson-Korrelation	,621*	-,454	-,035	,063	,251	,249	,170	,170	,912**	,910**	1	,999**	
		Sig. (2-seitig)	,031	,119	,908	,837	,409	,412	,579	,580	<,001	<,001	.	<,001
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	
GesamtapnoeProStunde	Pearson-Korrelation	,625*	-,449	-,032	,069	,260	,259	,167	,168	,912**	,912**	,999**	1	
		Sig. (2-seitig)	,030	,124	,918	,824	,391	,393	,585	,584	<,001	<,001	.	.
		N	12	13	13	13	13	13	13	13	13	13	13	

\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

\*\* . Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

### Tests auf Normalverteilung

	Kolmogorov-Smirnov <sup>a</sup>			Shapiro-Wilk		
	Statistik	df	Signifikanz	Statistik	df	Signifikanz
Crackle	,192	13	,200*	,878	13	,067
CrackleProStunde	,191	13	,200*	,878	13	,066
Apnoe	,323	13	<,001	,692	13	<,001
ApnoeProStunde	,319	13	<,001	,683	13	<,001
CheyneStokes	,308	13	,001	,762	13	,003
CheyneStokesProStunde	,306	13	,002	,755	13	,002
Gesamtapnoe	,215	13	,102	,903	13	,148
GesamtapnoeProStunde	,212	13	,113	,898	13	,127
NYHA	,283	13	,005	,790	13	,005
BNP	,274	13	,009	,615	13	<,001
LVEF	,171	13	,200*	,922	13	,263
BMI	,152	12	,200*	,953	12	,684

\*. Dies ist eine untere Grenze der echten Signifikanz.

a. Signifikanzkorrektur nach Lilliefors

## **Verzeichnis meiner akademischen Lehrenden in Marburg**

### Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren die Damen und Herren:

Prof. Dr. Detlef Bartsch, Prof. Dr. Stefan Bauer, Prof. Dr. Annette Becker, Prof. Dr. Katja Becker, Prof. Dr. Siegfried Bien, Prof. Dr. Sven Bogdan, Prof. Dr. Frank Czubayko, Dr. Barbara Fritz, Prof. Dr. Susanne Fuchs-Winkelmann, Prof. Dr. Max Geraedts, Prof. Dr. Thomas Gress, Prof. Dr. Dr. Christiane Hey, Prof. Dr. Rainer Hofmann, Prof. Dr. Joachim Hoyer, Prof. Dr. Walter Werner Hundt, Dr. Andreas Jerrentrup, Prof. Dr. Doktor Peter Herbert Kann, Prof. Dr. Ralf Kinscherf, Prof. Dr. Tilo Kircher, Prof. Dr. Roland Lill, Prof. Dr. Michael Lohoff, Prof. Dr. Andreas Mahnken, Prof. Dr. Rolf Felix Maier, Prof. Dr. Andreas Neubauer, Prof. Dr. Bernhard Neumüller, Prof. Dr. Christopher Nimsky, Prof. Dr. Dominik Oliver, Dr. Egbert Opitz, Prof. Dr. Axel Frieder Pagenstecher, Dr. Christian-Dominik Peterlein, Prof. Dr. Ardawan Julian Rastan, Prof. Dr. Harald Renz, Prof. Dr. Reinald Repp, Prof. Dr. Manfred Riße, Prof. Dr. Volker Roelcke, Prof. Dr. Steffen Ruchholtz, Prof. Dr. Marco Bernhard Rust, Prof. Dr. Irmtraut Sahmland, Prof. Dr. Bernhard Schieffer, Prof. Dr. Joachim Schneider, Dr. Carmen Schwee, Dr. Carola Seifert, Prof. Dr. Walter Sekundo, Dr. Bernd Stahl, Prof. Dr. Boris Stuck, Prof. Dr. Kati Thieme, Prof. Dr. Lars Timmermann, Prof. Dr. Claus Vogelmeier, Prof. Dr. Uwe Armin Georg Wagner, Dr. Reiner Westermann, Dr. Christian Wrocklage, Prof. Dr. Hinnerk Friedrich Wilhelm Wulf

## Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Ulrich Koehler für die Ermöglichung der Promotion, des Kongressbesuches der DGSM in Hamburg und die immer schnelle Unterstützung bei aufgetretenen Fragen.

Dr. rer. med. Olaf Hildebrandt danke ich für seine regelmäßigen Motivationen und seine tatkräftige Unterstützung - insbesondere bei technischen und organisatorischen Problemen.

Ein besonderer Dank gilt den Mitarbeitern der schlafmedizinischen Abteilung und der Lungenfunktionsprüfung. Mit ihrer Geduld und Hilfe haben sie auch zu ungünstigen Tageszeiten zum Gelingen dieser Studie beigetragen. Für die Unterstützung in statistischen Belangen möchte ich mich bei Herrn Cassel bedanken.

Für den Rückhalt und die Unterstützung bedanke ich mich herzlich bei meinen Eltern und meiner Lebenspartnerin.

Abschließend möchte ich mich selbstverständlich bei allen Patienten und Probanden, die sich bereit erklärt haben an dieser Studie mitzuwirken, bedanken.