

Aus der Klinik für Pneumologie

Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Grenzen der audiovisuellen Auswertbarkeit von Aufnahmen  
von Atem- und Atemnebengeräuschen bei Patient\*innen  
und Gesunden mittels des LEOSound**

Beurteilung der Auswertbarkeit der Atmung in Ruhe und während  
Störgeräuschen sowie die quantitative Bestimmung der Crackleintensität  
der Teilnehmenden in Ruhe

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Theresa Szallies

aus Gera

Marburg, 2024

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 24.01.24

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin

Dekanin: Prof. Dr. Denise Hilfiker-Kleiner

Referent: Herr Prof. Dr. med. U. Koehler

1. Korreferent: Herr Prof. Dr. W. Hildebrandt

für

Oma Ruth und Opa Helmut

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>I</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>II</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1 Atem- und Atemnebengeräusche	1
1.1.1 Das Geräusch	1
1.1.2 Physiologische Atmung	1
1.1.3 Entstehung und Einteilung von Atem- und Atemnebengeräuschen	2
1.1.4 Ätiologie der Atemnebengeräusche	4
1.2 COPD	4
1.2.1 Ätiologie und Symptome	4
1.2.2 Diagnostik und Einteilung	5
1.2.3 Therapie und Prognose	9
1.3 (Links)Herzinsuffizienz	11
1.3.1 Ätiologie und Symptome	11
1.3.2 Diagnostik und Einteilung	13
1.3.3 Therapie und Prognose	15
1.4 Aktueller Forschungsstand	17
1.5 Forschungsfragen	19
<b>2 Material und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1 Studienaufbau	20
2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmenden	20
2.3 LEOSound-Rekorder	22
2.4 LEOSound-Analyzer	24
2.5 Aufnahme der Störgeräusche	27
2.6 Studienablauf	27
2.6.1 Aufklärung und Personendaten	27
2.6.2 Verkabelung der Teilnehmenden	28
2.6.3 Ablauf der Tonaufnahmen	29
2.6.4 Präparation der Mikrofone	29
2.7 Vorgehen bei der Auswertung der Tonaufnahmen	30
2.7.1 Atmung	30
2.7.2 Crackles	32
2.8 Statistik	34
<b>3 Ergebnisse</b>	<b>35</b>
3.1 Studienkollektiv	35

3.2 Kollektivgebundene Auswertung der Lungenfunktion und der BGA	37
3.3 Bewertung der Atmung in Ruhe und während Störgeräuschen	38
3.4 Crackle-Erkennung in Ruhe und unter Störgeräuschen	42
3.5 Crackle-Indizes während der Ruhephase	44
<b>4 Diskussion</b>	<b>46</b>
4.1 Die Methoden	46
4.1.1 Das Studienkollektiv	46
4.1.2 Messung und Rekrutierung der Teilnehmenden	47
4.2 Die Ergebnisse	48
4.2.1 Bewertung der Atmung	48
4.2.2 Cracklebewertung	52
4.2.3 Crackle-Erkennung in Ruhe und während der Störgeräusche	54
4.2.4 Ausblick	54
<b>5 Zusammenfassung</b>	<b>56</b>
<b>6 Abstract</b>	<b>58</b>
<b>7 Literaturverzeichnis</b>	<b>60</b>
<b>8 Anhang</b>	<b>65</b>
<b>10 Verzeichnis der akademischen Lehrenden</b>	<b>79</b>
<b>11 Danksagung</b>	<b>80</b>

# Abkürzungsverzeichnis

2CD	<i>two-cycle duration</i>
ASS	Acetylsalicylsäure
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body-Mass-Index
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
COPD	<i>chronic obstructive pulmonary disease</i> / chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	<i>case report form</i>
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiografie
FEV1	<i>Forced Expiratory Volume in 1 second</i> / expiratorische Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
FEV1/VC	Tiffeneau-Index
GOLD	<i>Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease</i>
HI	Herzinsuffizienz
HNO	Hals-, Nasen-, Ohrenklinik
Hz	Hertz, Einheit der Frequenz
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
KI	Künstliche Intelligenz
KHK	koronare Herzkrankheit
LED	lichtemittierende Diode
LHI	Linksherzinsuffizienz / <i>left heart insufficiency</i>
LLN	<i>Lower Limit of Normal</i>
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MEF 50	maximaler expiratorischer Fluss bei 50% der forciert ausgeatmeten Vitalkapazität
ms	Millisekunden
NSAR	Nicht-steroidale Antirheumatika
NYHA	<i>New York Heart Association</i>

O <sub>2</sub> -Sättigung	Sauerstoffsättigung
OSAS	obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
pCO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
pO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
pg	Pikogramm
pH	Potentia Hydrogenii
PY	<i>pack years</i>
R total	gesamter Residualraum
RTW	Rettungswagen
RV	Residualvolumen
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TLC	totale Lungenkapazität
TTE	Transthorakale Echokardiographie
u.a.	unter anderem
VC	Vitalkapazität
z.B.	zum Beispiel
ZVD	Zentraler Venendruck

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abb. 1:</b> Unterteilung der Atem- und Atemnebengeräusche .....	3
<b>Abb. 2:</b> Entscheidungsbaum für die Medikamentenwahl laut aktueller Leitlinie (2021) .....	10
<b>Abb.3:</b> Therapeutisches Vorgehen bei Patient*innen mit HFrEF .....	16
<b>Abb. 4:</b> Der LEOSound-Rekorder .....	22
<b>Abb. 5:</b> Exemplarische Trageweise des LEO-Sound-Rekorders mit Gürtel und Schlaufe .....	23
<b>Abb. 6:</b> Darstellung der Atemfrequenz je Epoche .....	24
<b>Abb. 7:</b> Benutzeroberfläche des LEO-Sound-Analysers .....	25
<b>Abb. 8:</b> Pegeldarstellung .....	26
<b>Abb. 9:</b> Fließdiagramm zum Rekrutierungsablauf aller Teilnehmenden .....	27
<b>Abb. 10:</b> Fließdiagramm zum Ablauf der Tonaufnahmen .....	29
<b>Abb. 11:</b> Präparation der Mikrofone .....	30
<b>Abb. 12:</b> Beispiel einer qualitativ schlechten Aufnahmen der trachealen Spur .....	31
<b>Abb. 13:</b> Qualitativ gute Aufnahmen der trachealen Spur .....	31
<b>Abb. 14:</b> Beispielaufnahmen für markantes Cracklevorkommen .....	32
<b>Abb. 15:</b> Kriterien für die Cracklebewertung .....	33
<b>Abb. 16:</b> Prozent der betrachteten Zeit (x-Achse), in welcher Atmung bei Patient*innen mit COPD (y-Achse) (n=19) erkannt wurde .....	39
<b>Abb. 17:</b> Prozent der betrachteten Zeit (x-Achse), in welcher die Atmung bei Patient*innen mit LHI (y-Achse) (n=19) erkannt wurde .....	39
<b>Abb. 18:</b> Prozent der betrachteten Zeit, in welcher Atmung bei den Gesunden (n=41) erkannt wurde .....	40
<b>Abb. 19:</b> Verteilung der erkannten Atmung in “% der Zeit” (y-Achse) bei den Kranken in Ruhe und während der Störgeräusche (x-Achse) .....	41

<b>Abb. 20:</b> Verteilung der erkannten Atmung in “% der Zeit” (y-Achse) bei den Gesunden in Ruhe und während der Störgeräusche (x-Achse) .....	41
<b>Abb. 21:</b> Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Patient*innen mit COPD (n=18) .....	42
<b>Abb. 22:</b> Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Patient*innen mit LHI (n=18) .....	43
<b>Abb. 23:</b> Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Gesunden (n=40) .....	43
<b>Abb. 24:</b> Crackle-Indizes der Gesunden und der Personen mit COPD und LHI .....	45
<b>Abb. 25:</b> Anzahl an Tagen (x-Achse), welche die Patient*innen (y-Achse) zum Zeitpunkt der Tonaufnahme bereits im Krankenhaus verbracht haben .....	47
<b>Abb. 26:</b> 15 Sekunden-Ausschnitte aus den Tonaufnahmen der trachealen Spur .....	49
<b>Abb. 27:</b> Spektraldarstellung der Tonaufnahme 042 .....	50
<b>Abb. 28:</b> Ausschnitt aus Aufnahme 009 unter Störgeräuschen .....	51
<b>Abb. 29:</b> Ausschnitt aus Aufnahme 067 .....	51
<b>Abb. 30:</b> Ausschnitt aus Aufnahme 049 unter Störgeräuschen .....	52
<b>Abb. 31:</b> Ausschnitt aus Aufnahme 063 .....	52
<b>Abb. 32:</b> Aufnahme 059 .....	53

# Tabellenverzeichnis

<b>Tab. 1:</b> Erklärung einiger Lungenfunktionsparameter .....	6
<b>Tab. 2:</b> Einteilung der COPD nach GOLD .....	6
<b>Tab. 3:</b> Einteilung der COPD nach Exazerbationshäufe und der subjektiven Einschätzung bezüglich Alltagseinschränkungen .....	8
<b>Tab. 4:</b> Empfohlene Bewertungsart der drei Hauptsymptome der COPD .....	8
<b>Tab. 5:</b> Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz .....	14
<b>Tab. 6:</b> Einteilung der Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA .....	14
<b>Tab. 7:</b> Ergebnisse der anthropometrischen Daten des Studienkollektives .....	35
<b>Tab. 8:</b> Kollektivgebundene Auswertung der Lungenfunktion .....	37
<b>Tab. 9:</b> Kollektivgebundene Auswertung der BGA .....	38
<b>Tab. 10:</b> "Crackle-Index der Gruppen" und durchschnittliche Crackleintensität bei Crackle-positiven Aufnahmen der drei Gruppen COPD, LHI und Gesunde .....	44

# 1 Einleitung

## 1.1 Atem- und Atemnebengeräusche

### 1.1.1 Das Geräusch

Ein Geräusch besteht aus vielen Tönen verschiedener Frequenzen und Amplituden, die in ihrem Auftreten variieren können.

Die Frequenz beschreibt die Anzahl an Schwingungen pro Sekunde einer Schallwelle und bestimmt, ob ein Ton als hoch oder tief wahrgenommen wird. Während der Auskultation der Lunge können Frequenzen von 100 bis 2500 Hertz (Hz) registriert werden (Koehler & Hildebrandt, 2017, 25).

Die Amplitude gibt Auskunft über den maximalen Schwingungsausgang einer Schallwelle. Je größer der Ausschlag, umso lauter nimmt das Ohr einen Ton wahr.

Wie laut oder leise, hoch oder tief ein Ton wahrgenommen wird, variiert von Mensch zu Mensch. Die höchste Sensitivität im Hören hat der Mensch zwischen 1000 und 2000 Hz. Unter 500 Hz fällt das Hörvermögen steil ab (Piirilä & Sovijärvi, 1995).

### 1.1.2 Physiologische Atmung

Ein Atemzyklus besteht aus der Einatmung (Inspiration) und der Ausatmung (Expiration). Welcher bei Gesunden im Ruhezustand ein Verhältnis von 1:2 einnimmt. Dabei ist die Einatmung ein aktiver Prozess. Durch Kontraktion der Atemmuskulatur vergrößert sich der Thoraxraum und ermöglicht den Einstrom von Luft und die Ausdehnung der Lunge. Der wichtigste Muskel für die Inspiration ist das Diaphragma. Während der Kontraktion senkt es sich in Richtung der Bauchhöhle ab. Der entstehende Unterdruck im Pleuraraum begründet den Einstrom von Luft in die Atemwege. Für eine forcierte Einatmung werden zusätzlich Atemhilfsmuskeln, wie unter anderem die Musculi intercostales externi und Musculi scaleni gebraucht (Silbernagl et al., 2019).

Die Ausatmung hingegen ist ein passiver Prozess, welcher durch die Relaxation der Atemmuskulatur und die elastischen Rückstellkräfte der Lunge und des Thoraxes gekennzeichnet ist. Ein Kollaps der Lunge wird durch den Unterdruck im Pleuraspalt verhindert. Dieser luftleere, mit Flüssigkeit gefüllte Raum befindet sich zwischen dem

Lungengewebe und der Thoraxinnenwand. Die Lunge "folgt" dadurch den Bewegungen des Brustkorbes, ist ihm gegenüber jedoch trotzdem frei verschiebbar (Brandes et al., 2019).

Die Ausatmung ist in der Regel leiser als die Einatmung, da die Luft über den doppelten Zeitraum (1:2 Verhältnis Ein-, Ausatmung) langsamer strömt.

Die mittlere Atemfrequenz in Ruhe liegt bei Erwachsenen zwischen 14 - 16 Atemzügen/Minute (Silbernagl et al., 2019). Individuelle Schwankungen von 10 - 18 Atemzüge/Minute sind jedoch im normalen Bereich (Brandes et al., 2019).

### 1.1.3 Entstehung und Einteilung von Atem- und Atemnebengeräuschen

Die Lunge an sich erzeugt keine Geräusche. Geräusche entstehen durch Verwirbelungen der Atemluft in den mittleren Bronchien, den sogenannten Lappen- und Segmentbronchien. Hier fließt die Atemluft schnell und wird u.a. durch Zweigstellen oder Unebenheiten der Atemwege aufgewirbelt - es entstehen Turbulenzen, die als Atemgeräusche zu hören sind. Das Bronchialsystem verzweigt sich zunehmend in Richtung der Peripherie. Dies hat direkten Einfluss auf die Strömungsgeschwindigkeit, welche abnimmt, da die Gesamtzahl der Querschnitte der Atemwege stark zunimmt (Hagen-Poiseuille-Gesetz). Auf Höhe der Bronchiolen verteilt sich die Luft auf viele kleine Atemwege. Hier fließt die Luft annähernd laminar und erzeugt keine Geräusche mehr (Koehler & Hildebrandt, 2017, 26-39; Sovijärvi et al., 2000).

Atemgeräusche, die bei Lungengesunden über den Thorax zu hören sind, werden als normale Atemgeräusche bezeichnet (Pasterkamp et al., 2016). Durch Veränderungen im Lungengewebe oder der Pleura werden diese anders gefiltert als im gesunden Zustand. Sie können abgeschwächt, verstärkt oder an einem ungewöhnlichen Ort zu hören sein und somit Hinweis auf eine Pathologie geben (Koehler & Hildebrandt, 2017, 27). Anders sind zusätzliche akustische Ereignisse zu werten, sogenannte Atemnebengeräusche, welche fast immer pathologisch sind.

Es wird zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Atemnebengeräuschen unterschieden. Bei dieser Unterteilung wird sich auf den zeitlichen und akustischen Charakter bezogen. Kontinuierliche Geräusche sind länger anhaltend (> 100 ms), beinhalten wenige Frequenzen und werden als melodisch wahrgenommen. Dazu zählen das Pfeifen oder Giemen (Wheezing) und Brummen (Rhonchus).

Diskontinuierliche Geräusche hingegen sind von kurzer Dauer ( $< 20$  ms), haben einen explosiven Charakter und beinhalten ein größeres Frequenzspektrum. Zu dieser Kategorie zählen die Rasselgeräusche (Crackles). In der Literatur werden sie weiterhin entsprechend ihres Klangcharakters in fein und grob unterteilt (Koehler & Hildebrandt, 2017, 26-32). Diese Unterteilung ist jedoch recht anfällig, da es selbst unter Expert\*innen eine subjektive Entscheidung ist, ob Crackles als grob oder fein wahrgenommen werden (Melbye et al., 2021, 5).

Um eine objektive Unterscheidung zwischen fein und grob zu ermöglichen, haben Murphy und Holford zwei Parameter aufgestellt, die die Wellenform der Crackles charakterisieren. Einer dieser Parameter beschreibt die Dauer der ersten beiden Schwingungen eines Crackles, bezogen auf die Zeit (2CD, two-cycle duration). Dabei ist für feine Rasselgeräusche eine kürzere Zeitspanne ( $2CD < 10$  ms) als für grobe ( $2CD > 10$  ms) definiert worden (Murphy Jr. et al., 1977; Piirilä & Sovijärvi, 1995, 2142).

Weiterhin kann eine Zuordnung entsprechend ihres zeitlichen Auftretens im Atemzyklus vorgenommen werden und Hinweis auf bestimmte Erkrankungen geben. In der Literatur und Forschung werden folgende Beschreibungen gehäuft verwendet: früh-/spätinspiratorisch und früh-/spätexpiratorisch (Abb. 1). Bei Patient\*innen mit Lungenfibrose sind eher feine endinspiratorische Crackles, bei Personen mit COPD häufig grobe frühinspiratorische Crackles zu hören (Melbye et al., 2021; Piirilä & Sovijärvi, 1995).

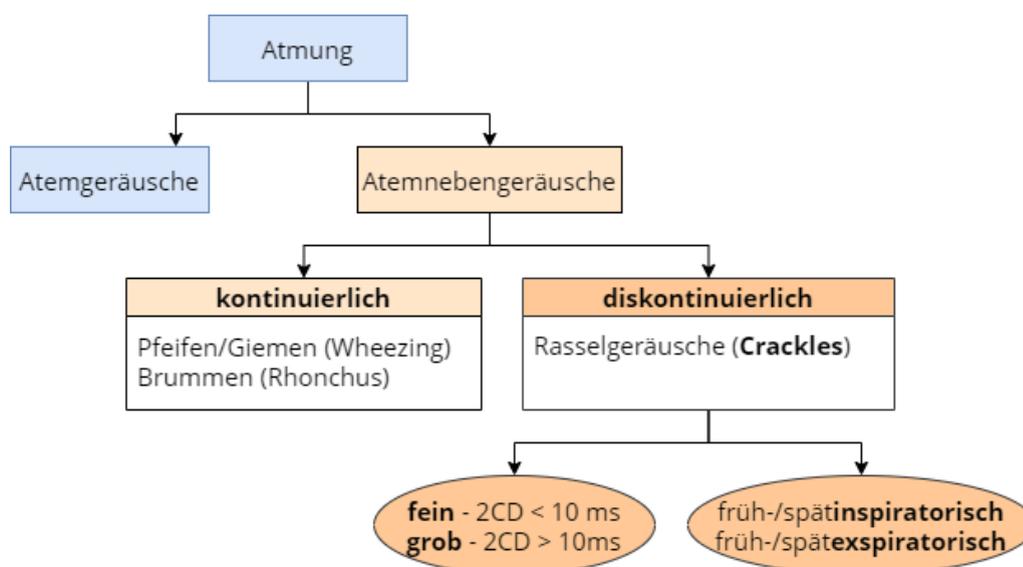


Abb. 1: Unterteilung der Atem- und Atemnebenegeräusche

### 1.1.4 Ätiologie der Atemnebengeräusche

Bei feinen Rasselgeräuschen handelt es sich um das plötzliche Öffnen von kleinsten Atemwegen, die während der Expiration verschlossen waren. Während der Inspiration dehnt sich das Lungengewebe aus. Bei noch verschlossenen kleinen Atemwegen entsteht in den dahinterliegenden Alveolen ein Unterdruck. Erst in der endinspiratorischen Phase, bei größeren Lungenvolumina, gelingt es, die nötige Spannung im Lungengewebe zu erzeugen (Retraktionskraft), um diese Druckunterschiede auszugleichen. Dies passiert schlagartig und erzeugt ein feines „Ploppen“.

Für die Entstehung von grobblasigen Rasselgeräuschen gibt es unterschiedliche Theorien. Für den Bereich größerer Bronchien könnte es sich um das plötzliche Öffnen von Luftblasen handeln, welche sich im Bronchialsekret befanden. Eine weitere Möglichkeit ist das Öffnen von durch Sekret verschlossenen Bronchien, durch ein Gas-Druck-Gefälle, welches sich schlagartig ausgleicht. Zusätzlich kommt es bei der Inspiration durch die Ausdehnung des Lungengewebes zum Zug an mittelgroßen Bronchien. Dies führt zu einer mechanischen Öffnung. Luft passiert entweder komplett, oder portionsweise das Hindernis und führt bei Letzterem zu sich wiederholenden akustischen Signalen, ähnlich einem Knistern (Koehler & Hildebrandt, 2017, 39; Sovijärvi et al., 2000).

## 1.2 COPD

Die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (*chronic obstructive pulmonary disease*, COPD) ist eine meist progredient verlaufende Atemwegserkrankung mit einer nicht voll reversiblen Einengung der Atemwege (Obstruktion) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021, 18).

### 1.2.1 Ätiologie und Symptome

Die Ursachen für die Entstehung einer COPD sind multifaktoriell und reichen von gehäuften respiratorischen Infekten über eine gestörte Entwicklung der Lunge während der Schwangerschaft, genetische Prädispositionen (zum Beispiel Alpha-1-Protease-Inhibitor-Mangel), bis hin zu der wohl häufigsten Ursache, dem Einatmen von Noxen, allen voran Tabakrauch (Vogelmeier et al., 2018, 255; Arbeitsgemeinschaft der

Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) et al., 2021, 26). Andauernde Entzündungsprozesse, v.a. im Lungengewebe (Parenchym), in den kleinen Atemwegen (Bronchioli) und in den Lungenbläschen (Alveolen) haben Umbauprozesse dieser Gewebe zur Folge (u.a. Fibrosierung, übermäßige Produktion von Mukus oder Verlust des Flimmerepithels), wodurch sie ihre ursprüngliche Funktion verlieren (Barnes et al., 2003, 672-688; Hogg et al., 2004, 2652). Das Lungengewebe ist u.a. weniger elastisch und die Gasaustauschfläche geht verloren, was zu einer anstrengenden und ineffizienten Atmung führt. Dies mindert den Austausch von Sauerstoff und Kohlendioxid. Hinzu kommt ein Ungleichgewicht zwischen Proteasen und deren abbauenden Enzymen, wodurch das Lungenparenchym ebenfalls Schaden erleidet (Barnes et al., 2003, 672-688). Ein Beispiel für diesen Prozess ist die gestörte mukoziliäre *clearance* (Hogg et al., 2004, 2652). Schleim, welcher Bakterien, Staub, Pilze u.a. Partikel bindet, kann nicht mehr durch das Flimmerepithel mundwärts transportiert werden, wo er normalerweise abgehustet wird. Stattdessen verbleibt er in den Atemwegen als potentieller Entzündungsherd (Arastéh, 2018, 383). In Folge oben genannter chronischer Entzündungsprozesse wandern Immunzellen in die betroffenen Regionen ein, was zum Anschwellen der Atemwege führt und zusätzlich den Atemwiderstand erhöht (Hogg et al., 2004, 2645-2653; Barnes et al., 2003, 672-688). Luft bleibt in der Lunge gefangen und kann nur unter großer Anstrengung gegen Frischluft ausgetauscht werden. Es kommt zur Überblähung der Lunge, sogenanntes *air trapping*, und der Entstehung eines Emphysems (Hogg et al., 2004).

Die ersten Symptome betreffen die Lunge und können chronischer Husten mit Auswurf oder Atemnot bei Belastung sein (Vogelmeier et al., 2018, 257). Der erste Arztkontakt erfolgt oft aufgrund einer Belastungsdyspnoe (Atemnot unter Belastung), die im weiteren Verlauf meist in eine Ruhedyspnoe mündet (Arastéh, 2018, 382).

## 1.2.2 Diagnostik und Einteilung

Bei Verdacht auf eine COPD sind die Anamnese und eine körperliche Untersuchung mit Fokus auf die Auskultation der Lunge die ersten Handlungsmaßnahmen. Die jeweiligen Symptome, deren Verlauf und Intensität, sollten genau erfragt und dokumentiert werden. Zudem sind Komorbiditäten, die aktuelle Medikation und die Exposition gegenüber Noxen (siehe oben) zu notieren. Eine Berufs- und Familienanamnese hilft zudem bei der Abgrenzung zu anderen Atemwegserkrankungen. Bei der Inspektion, Perkussion und Auskultation der Lunge können z.B. auffällige Thoraxformen, ein hypersonorer Klopfeschall,

ein verlängertes Expirium mit Giemen, Pfeifen oder Brummen, ein abgeschwächtes Atemgeräusch oder ein tiefstehendes, wenig verschiebliches Zwerchfell auffallen. Besonders während Exazerbationen sind Atemnebengeräusche wie Crackles, verstärkte Dyspnoe und Husten mit Auswurf zu erwarten (Vogelmeier et al., 2018, 257; Ko et al., 2016, 1154). Der körperlichen Untersuchung sollte eine Lungenfunktionsanalyse mittels Bodyplethymografie folgen, um den klinischen Verdacht einer COPD zu untermauern. Die Messung erfolgt einmal vor und nach Gabe eines Bronchodilatators (z.B. 15 min nach Gabe von 400µg Salbutamol in vier Einzeldosen, oder 30 min nach Gabe von Salbutamol/160µg Ipratropiumbromid), um eine fixierte Obstruktion zu demaskieren (Vogelmeier et al., 2018, 257). Dabei stellen die Einsekundenkapazität (FEV1), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und das Verhältnis aus FEV1/FVC die Kenngrößen zur Beschreibung einer COPD dar (Tab. 1).

**Tab. 1: Erklärung einiger Lungenfunktionsparameter**

<b>FEV1</b>	Lungenvolumen, das nach tiefstmöglicher Inspiration innerhalb der <u>ersten Sekunde</u> maximal ausgeatmet werden kann
<b>FVC</b>	Lungenvolumen, welches nach tiefstmöglicher Inspiration mit voller Kraft <u>maximal</u> ausgeatmet werden kann
<b>FEV1/FVC</b>	= Tiffeneau-Index Verhältnis aus Einsekundenkapazität und der forcierten Vitalkapazität

Lange Zeit wurde die COPD anhand spirometrischer Ergebnisse eingeteilt und daran orientierend auch eine medikamentöse Therapieempfehlung ausgesprochen. Diese Einteilung nach GOLD in vier Gruppen erfolgt anhand der FVC, des FEV1 und des reduzierten Anteils von FEV1 nach Gabe eines inhalativen Bronchodilatators (siehe Tab. 2) (Vogelmeier et al., 2018, 260).

**Tab. 2: Einteilung der COPD nach GOLD** anhand der Spirometrie (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023, 37)

	Anzeichen einer Obstruktion	Schweregradeinteilung	
	<b>FEV1/ FVC</b> (Tiffeneau-Index)	<b>FEV1 % vom Soll</b>	
<b>GOLD 1</b>	<70%	≥ 80	leicht
<b>GOLD 2</b>		50 - 79	mittel
<b>GOLD 3</b>		30 - 49	schwer
<b>GOLD 4</b>		< 30	sehr schwer

Zu beachten ist jedoch, dass der Tiffeneau-Index alters- und geschlechtsabhängig ist und dieses berücksichtigt werden sollte (Criée et al., 2015).

Aufgrund dessen empfehlen die Leitlinien seit einigen Jahren die Referenzwerte der Global Lung Function Initiative (GLI) anzuwenden, um zu häufig gestellte Diagnosen im Alter und zu wenig gestellte Diagnosen bei jungen Menschen zu minimieren. Die angesprochenen Referenzwerte berücksichtigen nicht nur die Körpergröße oder das Geschlecht, sondern auch das Alter und die ethnische Herkunft (Quanjer et al., 2012). Allerdings muss zur Anwendung dieser Referenzwerte ein kostenpflichtiges Software-Programm im Spirometer installiert werden. Alternativ gibt es online Rechenprogramme, in welche die erhaltenen Lungenfunktionswerte manuell eingetragen und die Grenzwerte berechnet werden können. Im klinischen Alltag ist jedoch dafür wenig Zeit und so wird in den meisten Situationen weiterhin anhand der in Tabelle 2 gezeigten Referenzwerte diagnostiziert.

Die Tendenz bezüglich der Einteilung geht mittlerweile weg von den spirometrischen Messungen und hin zu dem individuellen Krankheitsverlauf und den Symptomen der betreffenden Person. Ein Grund für die zusätzliche Einteilung war die Erkenntnis, dass Lungenfunktionswerte allein nur geringfügig mit den Symptomen oder Exazerbationen korrelierten und nicht ausschließlich Basis für die Wahl der medikamentösen Therapie sein sollten (Vogelmeier et al., 2018, 260). Infolgedessen entstand eine ergänzende Klassifizierung die sich auf die Exazerbationshäufe/Krankenhausaufenthalte in der Vergangenheit und dem subjektivem Wohlbefinden des/der Patient\*in konzentriert. Unter "Exazerbation" wird in diesem Zusammenhang eine akute Verschlechterung der COPD mit Inanspruchnahme ambulanter oder stationärer Behandlung verstanden.

Mit Hilfe von Fragebögen wird die Schwere der Dyspnoe (modified Medical Research Council-Skala - mMRC-Skala; siehe Anhang) und Einschränkungen im alltäglichen Leben und Auswirkungen der COPD auf das Wohlempfinden (COPD Assessment Test - CAT-Score; siehe Anhang) erfragt und Punkte vergeben (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023, 38-39). Anhand der Punkte und der Anzahl an Exazerbationen kann eine Zuordnung in Risikogruppen A - D erfolgen, wie in Tabelle 3 zu sehen.

**Tab. 3: Einteilung der COPD nach Exazerbationshäufe und der subjektiven Einschätzung bezüglich Alltags Einschränkungen** (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023, 38-41)

<b>Exazerbationen/Jahr</b>	<b>mMRC 0 - 1 Punkte CAT-Score &lt; 10</b>	<b>mMRC <math>\geq</math> 2 CAT-Score <math>\geq</math> 10</b>
0 - 1 ohne Aufenthalt im Krankenhaus	A	B
$\geq$ 2 oder 1 mit Aufenthalt im Krankenhaus	C	D

Ein weiterer Grund besteht darin, dass gehäufte Exazerbationen und das Verhalten der Person, durch z.B. krankheitsbedingte Einschränkungen im Alltag, großen Einfluss auf die individuelle Krankheitsprognose haben (Celli et al., 2004, 1008; Miravittles et al., 2003). In der Leitlinie für COPD aus dem Jahre 2021 ist jedoch angemerkt, dass es zu unterschiedlichen Ergebnissen und damit Stadieneinteilungen, je nach gewähltem Fragebogen kommt. Zudem sei keine der oben genannten Fragebögen für die Therapiesteuerung validiert. Eine strukturierte Erfassung der Symptome sei jedoch Basis für die Therapieentscheidung, so die Leitliniengruppe, woraufhin ein neues Format zur Erhebung und Einordnung der drei Hauptsymptome der COPD entworfen wurde (siehe Tab. 4) (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021, 27).

**Tab. 4: Empfohlene Bewertungsart der drei Hauptsymptome der COPD zur strukturierten Dokumentation** (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021, 27)

	<b>Beurteilung der Schwere der Hauptsymptome (qualitativ)<sup>1</sup></b>		
	<b>leicht</b>	<b>mittelgradig</b>	<b>schwergradig</b>
<b>Atemnot</b>	geringgradig unter Belastung; keine Pause nach $\geq$ 3 Stockwerken	unter Belastung: Pause nach >1 bis <3 Stockwerken	in Ruhe bei geringster Belastung: $\leq$ 1 Stockwerk
<b>Husten</b> (Norm: <2 Hustenstöße /Stunde)	überwiegend nur morgens	mehrfach am Tage	ständig am Tage und auch nachts
<b>Auswurf</b>	nur morgens; keine Beschwerden am Tage oder nachts	mehrfach täglich	ständig verschleimt, Abhusten stark erschwert

<sup>1</sup> Einordnung des Symptoms, das am schwersten ausgeprägt ist, auch wenn zwei andere Hauptsymptome minder schwer abschneiden

Als häufige Differentialdiagnose sei das Asthma bronchiale genannt. Eine klare Abgrenzung beider Krankheiten gestaltet sich im klinischen Alltag schwierig. Z.B. kann sich eine

reversible Obstruktion auch bei einer COPD darstellen. Die Reversibilität beim Asthma ist im Vergleich jedoch ausgeprägter und sollte  $\Delta FEV1 > 12\%$  und mindestens 200 ml betragen. Eine bronchiale Hyperreagibilität ist auch bei vielen Patient\*innen mit COPD zu messen und somit kein Alleinstellungsmerkmal des Asthmas mehr (Vogelmeier et al., 2018, 264).

### 1.2.3 Therapie und Prognose

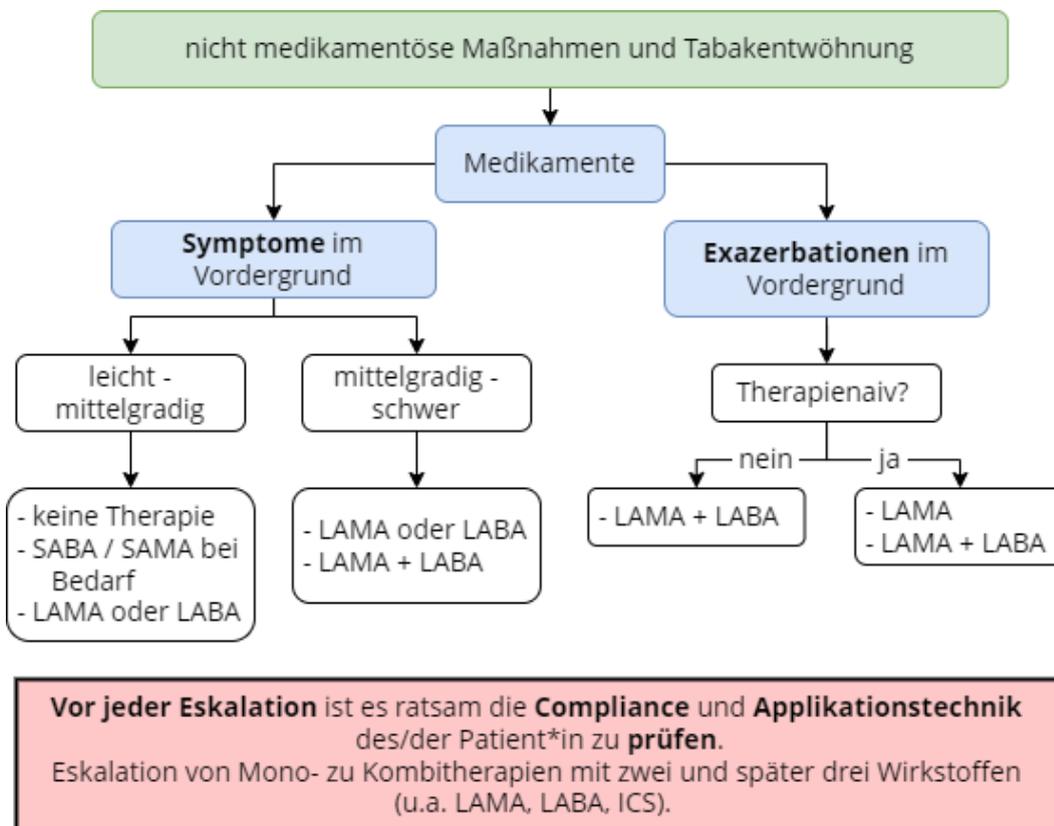
Die COPD ist aktuell nicht heilbar. Mittels Medikamente können lediglich die Symptome gemildert und die Bewältigung des Alltages erleichtert werden. Deshalb sollte der therapeutische Fokus vor allem auf der Prävention und Vermeidung akuter Verschlechterung bei Erkrankung (Exazerbation) liegen, da diese die Mortalität erhöhen.

Ein validierter Score zur Abschätzung der Prognose stellt die BODE-Skala dar. Es können Punkte von 0 - 10 vergeben werden, wobei zehn Punkte ein hohes Sterberisiko darstellen. Beurteilt werden der Body-Mass-Index (BMI), eine bestehende Obstruktion (gemessen mittels FEV1), eine empfundene Dyspnoe (beurteilt mittels mMRC-Skala) und die exercise capacity (beurteilt anhand eines 6-Minuten-Gehtests). Während einer akuten Exazerbation ist davon auszugehen, dass die Person Luftnot hat und dadurch eine verminderte FEV1 und einen schlechten Gehstest absolvieren wird (Celli et al., 2004). In der klinischen Anwendung hat diese jedoch einen geringeren Stellenwert.

Eine Tabakentwöhnung und das Vermeiden von Passivrauchen, v.a. bei Kindern oder Partner\*innen ist dringend zu empfehlen (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2023, 52). Desweiteren muss an eine alltägliche Exposition (Luftverschmutzung, Feinstaub) und berufliche Exposition (z.B. Landwirt\*innen, Arbeitende in Stahl-, Bergbau- und Bauindustrie) gedacht und Letztere strikt vermieden werden. Bei bereits existierender Erkrankung sollte zu körperlicher Aktivität und Schutzimpfungen geraten werden (Gentry & Gentry, 2017, 434-439; Vogelmeier et al., 2018, 274; Sapey et al., 07, 903).

Bisher richtete sich die medikamentöse Therapie nach dem Schweregrad der COPD (siehe Tab. 3). In Gruppe A werden zunächst nur bei Symptomen kurz- manchmal langwirksame Bronchodilatoren eingesetzt (SABA, SAMA). Mit zunehmender Symptomatik und Exazerbationshäufe (Gruppe B, C) kommen auch langwirksame Bronchodilatoren (LABA, LAMA) in Mono- oder Kombinationstherapien zum Einsatz. In fortgeschrittenen Stadien werden auch inhalative Glucocorticoide (ICS) in Kombination mit LABAs oder LAMAs verschrieben.

Laut der aktuellen Leitlinien von 2021 sollte sich die Medikamentengabe entweder nach der Schwere der Symptomatik richten, unterteilt in zwei Bereiche: leicht - mittelgradig und mittelgradig - schwer. Die Zwischenstufe "mittelgradig" gibt den Ärzt\*innen einen Handlungsspielraum, die Therapie an die jeweilige Person und die entsprechenden Umstände anzupassen. Auf der anderen Seite stehen Patient\*innen, bei denen wiederkehrende Exazerbationen den Krankheitsverlauf prägen (siehe Abb. 2). Die empfohlenen Medikamente sind die gleichen, wie bei der oben beschriebenen Zuordnung der Gruppen A - D.



**Abb. 2: Entscheidungsbaum für die Medikamentenwahl laut aktueller Leitlinie (2021).** Unterschieden wird zwischen im Vordergrund stehenden Symptomen oder gehäuften Exazerbationen der Person (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2021, 62).

Werden v.a. die nichtmedikamentösen Therapieansätze missachtet, allen voran die Exposition von Noxen weitergeführt, kommt es zum irreversiblen und fortlaufenden Umbau des Lungengewebes mit weiterem Funktionsverlust und zunehmenden Exazerbationen. Patient\*innen haben meist eine ausgeprägte Ruhedyspnoe und eine geringere Lebenserwartung (Sapey et al., 07, 903).

## 1.3 (Links)Herzinsuffizienz

Die Herzinsuffizienz ist ein klinisches Syndrom diverser Pathologien, welches durch bestimmte Leitsymptome (z.B. Müdigkeit, Luftnot) gekennzeichnet ist und von typischen Untersuchungsbefunden (z.B. gestaute Jugularvenen, Rasselgeräusche über der Lunge) begleitet werden kann. Aufgrund von Funktionsstörungen oder strukturellen Defekten kann die Pumpleistung eingeschränkt sein und zu oben genannten Symptomen führen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022).

### 1.3.1 Ätiologie und Symptome

Wie oben genannt, existieren verschiedene Ätiologien der Herzinsuffizienz (HI). Unabhängig von der genauen Ursache der HI entsteht der gleiche Symptomkomplex. Das Identifizieren der zugrunde liegenden Ursache ist elementar, da unterschiedliche Pathologien auch unterschiedliche Therapieansätze erfordern (McDonagh et al., 2021, 3612).

Nicht jede Insuffizienz ist mit einer Einschränkung der Pumpleistung verbunden. Es werden anhand der Ejektionsfraktion (EF) drei Phänotypen unterschieden:

Herzinsuffizienzen mit reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF) -  $EF \leq 40\%$

Herzinsuffizienzen mit mittelgradiger Ejektionsfraktion (HFmrEF) -  $EF 41-49\%$

Herzinsuffizienzen mit erhaltener Ejektionsfraktion (HFpEF) -  $EF \geq 50\%$

Dieses Vorgehen hat seine Begründung darin, dass Patient\*innen mit reduzierter EF einen deutlichen Benefit bezüglich Mortalität und Morbidität durch entsprechende Therapien gezeigt haben (McDonagh et al., 2021, 3614; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022; Aschauer et al., 2017).

Im Folgenden soll der Fokus auf Symptome bei reduzierter EF gelegt werden, da ausschließlich Patient\*innen dieses Phänotyps für diese Studie eingeschlossen wurden (siehe 2.2).

Bei eingeschränkter Ejektionsfraktion muss an diverse Ursachen gedacht werden. Die Häufigste (70-90%) in der westlichen Welt liegt im Verlust von funktionsfähigem Myokard durch Vorerkrankungen wie einer arteriellen Hypertonie, einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und der Kombination aus beiden, welche die Systole beeinträchtigen (McDonagh et al., 2021, 3614).

Bei Patient\*innen mit einer KHK, einer arteriellen Hypertonie oder bei erhöhtem Widerstand in den Pulmonalgefäßen (COPD, Fibrosierung des Lungengewebes) muss das Herz gegen einen erhöhten Widerstand pumpen. Dies führt auf Dauer zur Dilatation und Hypertrophie des Herzens und bei Fortschreiten zur kardialen Dekompensation (Arrigo et al., 2019).

Weitere Ursachen sind z.B. Herzrhythmusstörungen, wodurch sowohl die Füllung (Diastole), als auch das Auswerfen von Blut in den großen Blutkreislauf (Systole) durch unkoordinierte Muskelarbeit behindert werden (McDonagh et al., 2021, 3612). Eine Herzbeutelamponade beschränkt die Dehnbarkeit der Ventrikel und führt zu einer geringeren Füllung während der Diastole, was ein geringeres Schlagvolumen ausmacht.

Betroffene Personen beklagen oft unspezifische Krankheitszeichen wie Luftnot Leistungsminderung, Ödeme und eine Nykturie (nächtliches Wasserlassen) (McDonagh et al., 2021, 3612-3617). Je nach betroffener Herzseite sind unterschiedliche Symptome typisch, wobei im klinischen Alltag oft eine Globalinsuffizienz vorliegt (kombinierte Links- und Rechtsherzinsuffizienz).

Bei einer Linksherzinsuffizienz (LHI) mit Rückwärtsversagen, welche bei den Patient\*innen dieser Studie vorlag, kommt es zu einem Rückstau des Blutes in den Lungenkreislauf und dadurch zu einer Druckerhöhung in den Lungenarterien (Schmidt et al., 2005, 591-593). Dauerhaft erhöhte Drücke können zu einer pulmonalen Hypertonie und im Verlauf zu einer Druckbelastung mit Hypertrophie des rechten Herzens führen (chronisches Cor pulmonale) (Arrigo et al., 2019,). Durch den Blutstau in den Lungenarterien erhöht sich der hydrostatische Druck und Flüssigkeit tritt in das umliegende Lungengewebe aus. Typische Anzeichen hierfür sind eine Belastungsdyspnoe, nächtliche Dyspnoe mit Hustenanfällen Wassereinlagerung an den unteren Extremitäten und Rasselgeräusche (Crackles) in der Auskultation (McDonagh et al., 2021, 3612, 3614-3617). Bei einem Vorwärtsversagen schafft es der linke Ventrikel nicht mehr, die notwendige Menge an Volumen in den großen Blutkreislauf zu pumpen, wodurch eine adäquate Versorgung der Organe nicht mehr gewährleistet ist (Schmidt et al., 2005, 591-593).

Bei einer Rechtsherzinsuffizienz kommt es zu einem Rückstau vor dem rechten Herzen. Hierdurch steigt der Zentrale Venendruck (ZVD) und Blut staut sich in die jeweils vorgeschalteten Organe (z.B. Leber, Darm, Nieren, untere Extremitäten) (Schmidt et al., 2005, 591-593). Der erhöhte hydrostatische Druck führt auch hier zum Austritt von Flüssigkeit in das umliegende Interstitium und zeigt sich in Form von Ödemen und teilweise in Organdysfunktion (Arrigo et al., 2019).

### 1.3.2 Diagnostik und Einteilung

Bei Verdacht auf eine Herzinsuffizienz sollte zunächst eine Anamnese mit Fokus auf Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK), veränderte Medikationen, vorhandene Symptome und Familienanamnese erfolgen. Die Einnahme von Schmerzmedikation wie NSAR, Ibuprofen oder Diclofenac kann zu einem akuten Nierenversagen führen, welches u.a. Volumenretention zur Folge hat.

In der körperlichen Untersuchung sollte die Auskultation des Herzens und der Lunge erfolgen und auf unter 1.3.1 aufgeführte Symptome und Zeichen geachtet werden. Bei starker Füllung der Ventrikel in der Diastole durch ein erhöhtes Blutvolumen (*diastolic overload*), kann ein dritter Herzton gehört werden (McDonagh et al., 2021, 3617; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022). Ein Elektrokardiogramm (EKG) dient zwar nicht zur Bestätigung einer Herzinsuffizienz, wird jedoch empfohlen, um zusätzliche Informationen zur Ätiologie zu erhalten. Zudem kann es im Verlauf als Ausgangsbefund für spätere Veränderungen dienen (McDonagh et al., 2021, 3614-3617). Besteht weiterhin der Verdacht auf eine Herzinsuffizienz, sollte mittels Labordiagnostik eine Abklärung erfolgen. Die natriuretischen Peptide *brain natriuretic peptide* (BNP) und N-terminales pro BNP (NT-proBNP) werden bei starker Dehnung der Ventrikel von myoendokrinen Zellen des Myokards ausgeschüttet. Sie wirken sowohl vasodilatatorisch als auch diuretisch, was die Druck- und Volumenbelastung des Herzens senken soll (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022). Ein stark erhöhter Spiegel von BNP und NT-proBNP macht somit eine Herzinsuffizienz sehr wahrscheinlich. Um die Verdachtsdiagnose zu bestätigen und die genaue Art der Insuffizienz zu bestimmen, sollte eine Echokardiographie erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022). Je nach Indikation wird diese als Transthorakale Echokardiographie (TTE) oder Transösophageale Echokardiographie (TEE) durchgeführt. Beurteilt werden die Herzstruktur (Größe, Wanddicke, -defekte), die Füllung (Diastole), die Bewegung der Ventrikel und Vorhöfe und die Herzklappen. Es wird auf Fremdkörper und Thrombosen untersucht und die zu- und abfließenden Gefäße beurteilt. Mittels des gemessenen Schlagvolumens und des enddiastolischen Volumens kann der Auswurf des Herzens, die Ejektionsfraktion, berechnet werden. Anhand der linksventrikulären Ejektionsfraktion

(LVEF) erfolgt die Einteilung der Herzinsuffizienz für Frauen und Männer in drei Schweregrade (siehe Tab.5) (Lang et al., 2015, 10).

**Tab. 5: Schweregradeinteilung der Herzinsuffizienz** bei Männern und Frauen, anhand der in der Echokardiographie bestimmten LVEF (Lang et al., 2015, 7)

Schweregradeinteilung anhand der LVEF nach Echokardiographie	Grenzwerte für <b>Frauen</b>	Grenzwerte für <b>Männer</b>
Normalbefund	$\geq 54\%$	$\geq 52\%$
leicht	41 - 53%	41 - 51%
mittelgradig	30 - 40%	
schwer	< 30%	

Eine weite Einteilung der Herzinsuffizienz kann nach der *New York Heart Association* (NYHA) Klassifikation erfolgen. Diese orientiert sich an der subjektiven Leistungsfähigkeit der Patient\*innen (siehe Tab. 6) und ist im Klinikalltag schnell erhoben. Hiermit kann jedoch keine Aussage über den prognostischen Verlauf oder die funktionelle Einschränkung der Herzinsuffizienz getroffen werden (Caraballo et al., 2019).

**Tab. 6: Einteilung der Herzinsuffizienz entsprechend der NYHA**, anhand von subjektiven Beschwerden im Alltag der Betroffenen (McDonagh et al., 2021, 3614)

NYHA- Stadium	subjektive Beschwerden/Grad der Einschränkung
I	<b>nachgewiesene Herzerkrankung ohne körperliche Einschränkungen</b> (Belastungen im Alltag sorgen nicht für Dyspnoe, Angina Pectoris, inadäquate Erschöpfung oder Herzrhythmusstörungen)
II	Herzerkrankung mit <b>leichter körperlicher Einschränkung im Alltag; keine Beschwerden in Ruhe</b> (Beschwerden entstehen beim Treppensteigen von zwei Stockwerken)
III	Herzerkrankung mit <b>höhergradiger körperlicher Einschränkung; keine Beschwerden in Ruhe</b> (Beschwerden beim Treppensteigen von einem Stockwerk)
IV	Herzerkrankung mit <b>starker körperlichen Einschränkung und Beschwerden in Ruhe; Bettlägerigkeit</b>

### 1.3.3 Therapie und Prognose

Herzinsuffizienzen sind die dritthäufigste Todesursache in Deutschland und der häufigste Grund für Krankenhauseinweisungen bei Erwachsenen. Die 5-Jahres-Mortalität nach Diagnosestellung liegt bei über 50% (Gerber et al., 2015).

Für die Behandlung der Herzinsuffizienz gibt es mehrere Therapieoptionen:

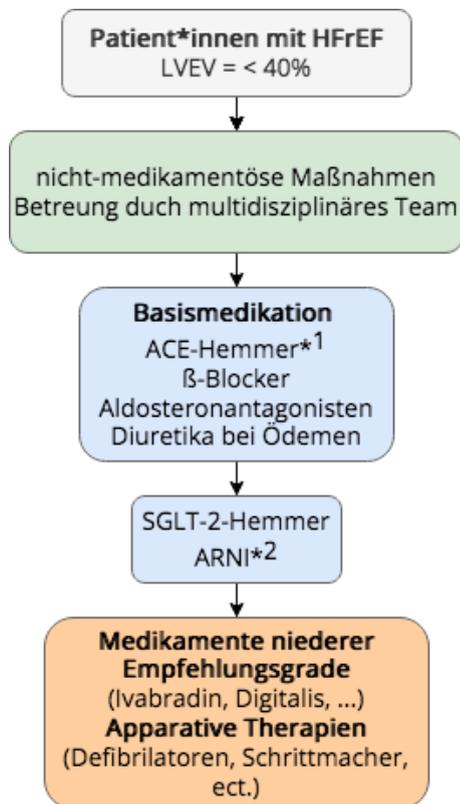
- **kausale Therapie:** meist nach akutem Einsetzen; z.B. Klappenersatz, Katheterablation von autonomen Zentren, Revaskularisierung bei embolischen Ereignissen, Therapie einer Herzrhythmusstörung und Anämien
- **nicht-medikamentöse Therapie und allgemeine Maßnahmen**
- **medikamentöse Therapie**
- **apparative und operative Therapie:** Herztransplantation, Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator (ICD), kardiale Resynchronisationstherapie (CRT), Herzunterstützungssysteme

Im Folgenden soll etwas genauer auf die medikamentösen und nicht-medikamentösen Ansätze eingegangen werden, welche kombiniert vor apparativen Ansätzen angewandt werden sollten (McDonagh et al., 2021, 3619).

Bei chronischen Verläufen sollte, neben der Verbesserung von Symptomen, das Verhindern von Hospitalisierung jeglicher Ursache und die Reduktion des Mortalitätsrisikos das Therapieziel sein. Dabei hat sich laut amerikanischen Studien eine individuell angepasste Betreuung durch ein multidisziplinäres Team als besonders effektiv dargestellt (Feltner et al., 2014; Van Spall et al., 2017).

Allgemein stellen das Behandeln von Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, KHK) und das Minimieren von Risikofaktoren, wie dem Nikotinkonsum, Dyslipoproteinämien, Diabetes mellitus und einem Übergewicht wichtige Schritte dar. In diesem Zusammenhang wird oft von "Veränderungen des Lebensstils" gesprochen. Dazu zählen z.B. leichtes körperliches Training bei stabilen Insuffizienzen, um die Leistungsfähigkeit von Herz und Lunge aufrecht zu erhalten, kochsalzarme und kaliumarme Diäten, Kontrolle der Flüssigkeitszufuhr und -ausscheidung, Gewichtsreduktion und Impfungen gegen Pneumokokken und Influenza, um infektionsbedingte Krankenhauseinweisungen zu umgehen (Empfehlungen Der Ständigen Impfkommission (STIKO) Beim Robert Koch-Institut 2022, 2022, 10-13; Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) & European Society of Cardiology (ESC), 2022, 27).

Zu Beginn einer medikamentösen Therapie sollte sich an dem Schweregrad der Erkrankung und den bestehenden Nebendiagnosen orientiert werden. Generell gilt: *“start low, go slow”*. Womit eine niedrige Startdosis mit langsamer Steigerung dieser bis zur Zieldosis, unter engmaschiger Überwachung möglicher Nebenwirkungen, gemeint ist.



Die Basismedikation bei HFrEF-Patient\*innen besteht aus Medikamenten die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) beeinflussen und  $\beta$ -Rezeptor-Blockern (siehe Abb.3). Diese Medikamente zeigen ihre Wirksamkeit im Senken der Hospitalisierung und der Mortalität. Zudem mindern sie Symptome, was sich in einer gesteigerten Lebensqualität äußert (McMurray et al., 2014; Tavazzi et al., 2013).

Diuretika sind in allen Stadien zur symptomatischen Behandlung von Ödemen und Wasserretention anzusetzen. Besonders während der Eindosierung sollten die Nierenwerte regelmäßig kontrolliert und auf hypotone Phasen als Zeichen einer Überdosierung geachtet werden.

**Abb.3: Therapeutisches Vorgehen bei Patient\*innen mit HFrEF**

\*1 bei Unverträglichkeit Angiotensin-1-Rezeptorblocker

\*2 ARNI = Angiotensin-1-Rezeptorblocker + Nephrylsin-Inhibitor als Fixkombination; dann ACE-Hemmer **absetzen**

Aktuelle Leitlinien diskutieren den Einsatz von SGLT-2-Hemmern (vornehmlich zur Therapie eines Diabetes mellitus eingesetzt) und Angiotensin-1-Rezeptorblocker + Nephrylsin-Inhibitoren als Teil der Basismedikation. In einigen Studien zeigten sich deutliche Vorteile gegenüber der Therapie mit ACE-Hemmern u.a. in Bezug auf eine geringere Hospitalisierungsrate, geringere Mortalität und ein langsames Fortschreiten der Herzinsuffizienz (McMurray et al., 2014; Packer et al., 2015; Bhatt et al., 2021; Packer et al., 2020).

Ist weiterhin keine Besserung der Symptome erreicht worden oder die LVEF weiterhin  $\leq 40\%$ , können Medikamente 2. Wahl oder apparative Ansätze erwogen werden.

## 1.4 Aktueller Forschungsstand

Zum objektiven Darstellen der Therapieverläufe von Patient\*innen mit chronischen oder akuten Lungenerkrankungen und zum Überwachen nächtlicher Symptome wird der LEOSound, ein lungenspezifisches Aufnahmegerät, bereits seit längerem im klinischen Alltag eingesetzt. Um gute akustische Aufnahmen zu erhalten, wird eine ruhige Umgebung bevorzugt, z.B. während der Nachtruhe. Somit werden Umgebungsgeräusche reduziert, die von den hoch sensiblen Körpermikrofonen mit aufgenommen werden und die Auswertung der Tonaufnahme erschweren können.

Inwiefern äußere Lautstärkepegel und bestimmte Frequenzbereiche die Atemaufzeichnungen des LEOSound und die audiovisuelle Auswertung beeinflussen, sodass die Aufnahmen nicht oder nur eingeschränkt auswertbar sind, ist in bisherigen Studien nicht betrachtet worden. Wenn Limitationen und Grenzbereiche der audiovisuellen Auswertung klarer umrissen sind, wären weitere Anwendungsbereiche für den LEOSound denkbar.

Neue Einsatzbereiche könnten z.B. im Bereich der Telemedizin liegen oder ein frühes "Lungenmonitoring" im Rettungswagen sein. Auf Basis audiovisueller Auswertung durch geschultes Personal, sowie mittels Unterstützung durch Verfahren der Künstlichen Intelligenz (KI) könnte so frühzeitig eine erste Bewertung des Zustandes der Lunge erfolgen. Besonders in Ländern wie den USA, mit weiten Anfahrtswegen zu den nächsten Krankenhäusern, könnten dadurch zeitnah erste therapeutische Maßnahmen eingeleitet und der Gesundheitsstatus dokumentiert werden.

Neben der Atmung werden auch Atemnebengeräusche, z.B. Wheezing- und Hustenphasen, aufgenommen und zuweilen durch Algorithmen automatisch erkannt und ausgewertet. Bei Crackles ist dies jedoch noch nicht der Fall (Nikolaizik et al., 2021). In der Vergangenheit beschäftigten sich viele Studien mit der Nomenklatur, der genauen Beschreibung und Beschaffenheit von Crackles (Speranza & Moraes, 2018; Sovijärvi et al., 2000; Murphy Jr et al., 1977). In den letzten Jahren wurde vermehrt in die Entwicklung von Software zur automatischen Erkennung von Crackles investiert, wobei verschiedene *Machine Learning* Ansätze (Chamberlain et al., 2016; Maruf et al., 2015) oder Verfahren aus der Musikbranche (Mendes et al., 2016) verfolgt wurden. Bisher hat sich jedoch noch keine Software flächendeckend durchgesetzt, um in der Praxis Anwendung zu finden, so dass weiterhin auf die audiovisuelle Auswertung zurückgegriffen wird.

Crackles wurden zudem in bisherigen Studien nur über kurze Zeit, meist für zwei bis drei Atemzüge und bei tiefer In- und Expiration aufgenommen und beurteilt (Aviles-Solis et al., 2019; Murphy et al., 2004).

In dieser Pilotstudie hingegen wird die normale Atmung über einen Zeitraum von sieben Minuten beobachtet und ein Index für die Crackleintensität als quantitatives Merkmal des Cracklevorkommens (Crackle-Index) bestimmt. Desweiteren wird untersucht, ob sich die Indexwerte zwischen Patient\*innen und Gesunden signifikant unterscheiden. Insofern zielt diese Studie darauf ab, erste Kenngrößen für die Crackleintensität bei Gesunden, Patient\*innen mit akut exazerbierter COPD und dekompensierter LHI, in einer universalen Einheit (siehe 2.7.2) und ohne die Bindung an ein spezielles Auswertprogramm zu ermitteln.

## 1.5 Forschungsfragen

Seitens der Industrie besteht das Interesse ein Gerät zum Screening der Atem- und Atemnebengeräusche zu entwickeln, welches bereits im Rettungswagen zur Differenzierung einer akut dekompensierten LHI und einer akut exazerbierten COPD eingesetzt werden kann. Durch frühzeitiges Erkennen der Ursache einer Verschlechterung können therapeutische Konsequenzen bereits im Rettungswagen eingeleitet und die Entscheidung dafür, durch objektives Monitoring, legitimiert und dokumentiert werden.

Daraus ergeben sich die folgenden zwei Fragestellungen:

1. Können Atem- und Atemnebengeräusche sowohl in Ruhe als auch unter Störgeräuschen mit Hilfe des LEO-Sounds ähnlich gut audiovisuell erkannt und ausgewertet werden?
2. Hat der Gesundheitszustand der Studienteilnehmenden einen Einfluss auf die audiovisuelle Auswertbarkeit?

Zur Häufigkeit von Crackles bei Patient\*innen mit COPD oder LHI wurde bisher sehr wenig geforscht. Murphy et al. haben einen *“acoustic pneumonia score”* entwickelt und dafür Crackles und Rhonchi computerbasiert gezählt (Murphy et al., 2004, 1492). Dieser *“Pneumonie-Score”* kann, laut Studie, bei der Diagnostik von Patient\*innen mit Verdacht auf Pneumonien helfen. Untersuchungen zu Cracklehäufigkeiten oder einen Score für Patient\*innen mit akut dekompensierter LHI oder akut exazerbierter COPD gibt es bisher noch keine. Um sich dem etwas zu nähern, wurde ein Crackle-Index als quantitatives Merkmal der Cracklehäufigkeit für die Gruppen der Gesunden und der Patient\*innen berechnet und miteinander verglichen.

3. Gibt es hinsichtlich der Crackleintensität relevante Unterschiede zwischen Gesunden und Patient\*innen mit akut exazerbierter COPD und akut dekompensierter LHI?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienaufbau

Die vorliegende monozentrisch durchgeführte Pilotstudie fand von Mai 2018 bis Februar 2019 am Universitätsklinikum Marburg statt.

Die Durchführung der Studie wurde von der Ethik-Kommission der Philipps Universität Marburg am 29.03.2018 genehmigt (AZ: Studie 28/18).

### 2.2 Rekrutierung der Studienteilnehmenden

Mittels Aushänge an den schwarzen Brettern des Universitätsklinikums wurde um Teilnahme als Proband\*in geworben. Außerdem erfolgte die Rekrutierung der Teilnehmenden über die Obstruktive-Schlafapnoe-Syndrom Sprechstunde (OSAS Sprechstunde) von Professor Dr. Koehler, über die Hals-Nasen-Ohren-Klinik und Augenklinik, aus dem Schlaflabor und dem Bekanntenkreis.

#### Einschlusskriterien für Proband\*innen waren:

- Frauen und Männer zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr

#### Ausschlusskriterien waren:

- nicht einwilligungsfähige Personen oder keine Einwilligung durch die Person selbst
- schwere Infektionskrankheit in der Vergangenheit, wie z.B. Tuberkulose
- Erkrankung an Influenza oder anderen pulmonalen Infektionskrankheiten während der letzten vier Wochen
- Zustand nach oder aktuelle invasive Beatmung
- chronische Herzerkrankungen (z.B.: Herzinsuffizienz, Zustand nach Herzinfarkt oder Endokarditis, Symptome einer Belastungsdyspnoe)
- chronische Lungenerkrankungen (z.B.: COPD, Asthma bronchiale, allergisches Asthma, Lungenfibrose, Silikose)
- aktiver Raucherstatus (Personen, die weniger als drei Monate abstinent waren wurden als aktiv gewertet)

Teilnehmende in der Kohorte der Kranken (Patient\*innen) wurden über die pneumologische Station 223, die kardiologische Station 131, die Notaufnahme und über die Echokardiographie rekrutiert.

Alle Patient\*innen wurden während einer akuten Verschlechterung ihrer COPD oder LHI rekrutiert, in der Annahme, dass Crackles zu diesem Zeitpunkt als Zeichen der gesundheitlichen Verschlechterung gehäuft auftreten und somit besser zu analysieren sind.

#### Einschlusskriterien für Patient\*innen waren:

- Frauen und Männer zwischen dem 20. und 90. Lebensjahr
- mit entweder diagnostizierter COPD Grad III-IV ( $\cong$  GOLD C/D) mit akuter Exazerbation, ohne Anzeichen einer LHI (Ausschluss anamnestisch über Vorerkrankungen und Medikamente) (Unter Exazerbation ist eine plötzliche Verschlechterung der respiratorischen Situation mit zunehmendem Verbrauch des Notfallsprays, einem Krankenhausaufenthalt, zunehmender Atemnot oder zunehmende allgemeine Beschwerden wie verminderte Belastbarkeit, Abgeschlagenheit und Müdigkeit zu verstehen)
- oder diagnostizierte dekompensierte Linksherzinsuffizienz mit LVEF < 40% und/oder einer Erhöhung der natriuretischen Peptide (BNP > 35 pg/ml) ohne Anzeichen einer COPD (Lungenfunktionsdiagnostischer Ausschluss nach Leitlinie) (Unter Dekompensation ist die klinische Verschlechterung der Symptomatik, die zu einer Einweisung führt zu verstehen)

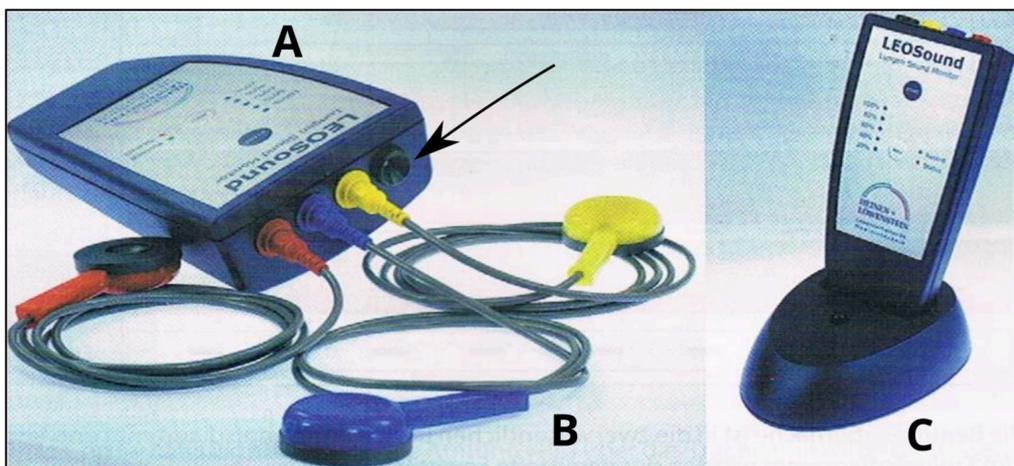
#### Ausschlusskriterien waren:

- nicht einwilligungsfähige Personen oder keine Einwilligung durch die Person selbst
- schwere Infektionskrankheit in der Vergangenheit, wie z.B. Tuberkulose
- Zustand nach, oder aktuelle invasive Beatmung

## 2.3 LEOSound-Rekorder

Mit dem LEOSound-Rekorder (Artikelnummer: LSM2-REC-001; LEOSound - Lungen Sound Monitor) der Firma Heinen + Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH wurden die Atemgeräusche aufgenommen.

Das Aufnahmegerät besteht aus einem kompakten Rekorder und insgesamt vier Mikrofonen (Abb. 4 A und B). Eines davon befindet sich am Gerät selbst und nimmt die Außengeräusche auf (Pfeil in Abb. 4). Die anderen drei sind spezielle, hoch empfindliche Körpermikrofone. Durch ihre flache Form und breite Klebefläche wird ein ebenes Aufliegen auf der Haut ermöglicht. Mittels drei Farben wird sichergestellt, dass die dazugehörigen Kabel in die richtigen Buchsen am Rekorder gesteckt und korrekt an den Proband\*innen positioniert werden (siehe Abb. 4).



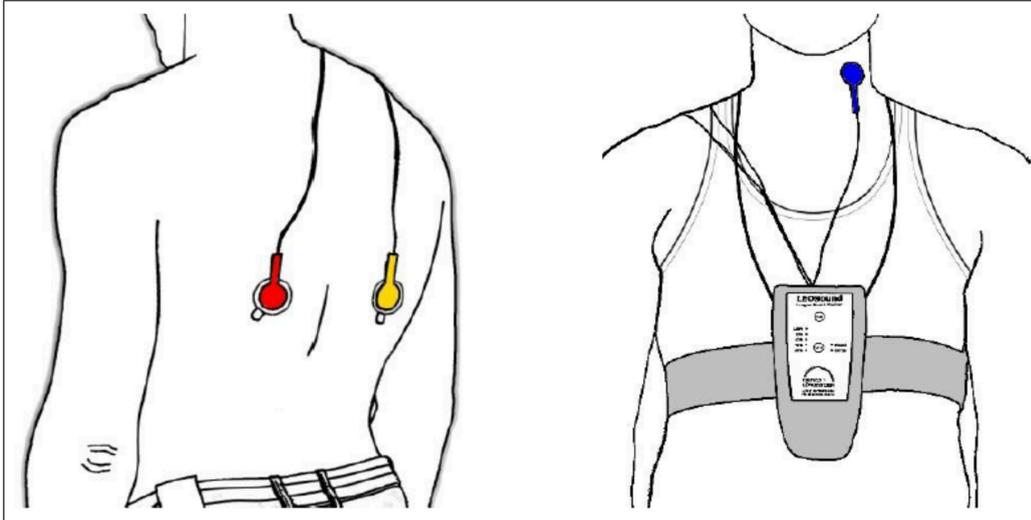
**Abb. 4: Der LEOSound-Rekorder (A) mit den Körpermikrofonen (B) und dem Außenmikrofon (Pfeil); Der Rekorder in der Dockingstation (C)**  
(Koehler & Hildebrandt, 2017, 41)

So steht z.B. die Farbe Blau für das tracheale Mikrofon und die aufgezeichneten Geräusche werden auf der trachealen Spur gespeichert. Das rote Mikrofon zeichnet die Atemgeräusche der linken Lunge, das gelbe Mikrofon die der rechten Lunge auf.

Der Rekorder kann während der Aufnahme in eine Gerätetasche gesteckt und am Körper getragen werden (Abb. 5), wodurch die Bewegungsfreiheit der Personen kaum beeinträchtigt wird.

Zum Laden des Aufnahmegerätes und zur Datenübertragung auf einen Computer wird der Rekorder in die vom Hersteller dazugehörige Dockingstation (Abbildung 4 C) mit Power LED

(Artikelnummer: LSM2-ZDS-011; Akkuladestation) gesteckt. Diese ist über einen high-speed-USB-Port mit dem Computer zu verbinden. Es kann jeweils nur eine Tonaufzeichnung auf der SD-Karte im Gerät selbst gespeichert werden.



**Abb. 5 Exemplarische Trageweise des LEO-Sound-Rekorders mit Gürtel und Schlaufe**  
(Heinen + Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH, 2016, 13)

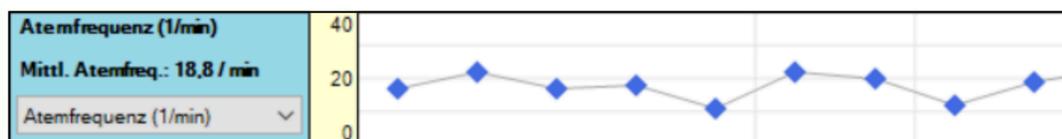
Vor jeder neuen Aufnahme muss der Rekorder initialisiert - für die nächste Messung vorbereitet werden. Dabei kann der Startzeitpunkt der Messung vorher festgelegt und einige Daten der Person (z.B. anonymisierter Studienname, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, BMI) zusätzlich zur Aufnahme abgespeichert werden. Das Programm kreiert eine Patienten-ID aus dem Geburtsdatum und dem Studiennamen, wodurch die Tonaufnahmen der Daten der Teilnehmenden zuordenbar bleibt

Es ist ebenfalls möglich, Mehrfachmessungen zu programmieren und einen Startzeitpunkt für die folgende Aufnahme, bis zu 24 Stunden im Voraus, festzulegen. Falls der Aufnahmebeginn jedoch nicht vorauszusehen ist, gibt es eine Tastenkombination am Rekorder selbst, welche einen Sofortstart der Messung ermöglicht. Die maximale Aufnahmedauer nach Initialisierung beträgt acht Stunden.

## 2.4 LEOSound-Analyzer

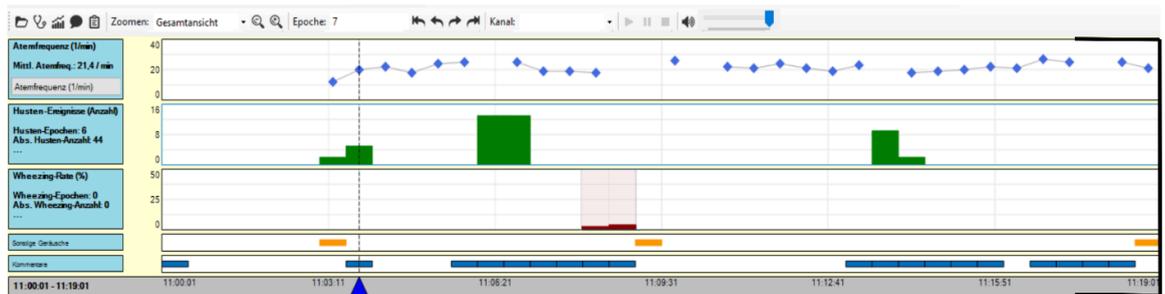
Die Auswertung der Aufnahmen erfolgten mit dem LEO-Sound-Analyzer (Artikelnummer: LSM2-LSA-002 - LEOSound - Analyse Software), Version 2.0 Patch6, einem Programm der Firma Heinen + Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH.

Nach der Übertragung der letzten Aufnahme vom Rekorder auf den Computer durchsucht das Analyseprogramm des LEOSound automatisch die Tondatei auf das Vorhandensein von Wheezing- und Hustenphasen. Die Atemfrequenz je Epoche wird berechnet und deren Variabilität im zeitlichen Verlauf grafisch dargestellt, wie in Abbildung 6 zu sehen. Als Ereignis ist im Folgenden allgemein ein zu untersuchendes Atem- oder Atemnebengeräusch zu verstehen.

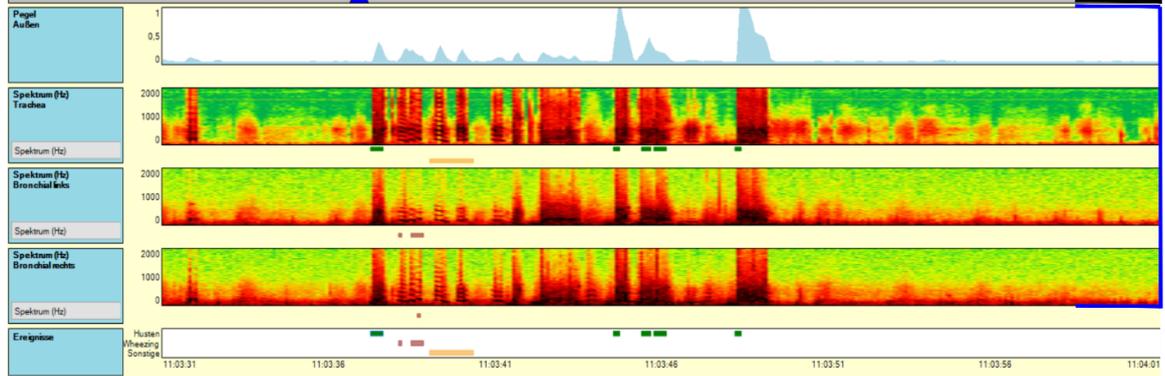


**Abb. 6: Darstellung der Atemfrequenz je Epoche** (y-Achse) entlang der Zeit (x-Achse). Jeder dunkelblaue Punkt steht für eine berechnete Atemfrequenz/Minute je Epoche (= 30 Sekunden). Durch Verbindung dieser Punkte, ist die Variabilität der Atemfrequenz gut erkennbar.

Auf der Benutzeroberfläche (Abb. 7) des LEOSound-Analyzers kann jede Aufnahme individuell ausgewertet, mit Kommentaren versehen und in einem Bericht übersichtlich zusammengefasst werden. Eine Epoche stellt den kleinstmöglichen Zeitraum dar, der bewertet werden kann und beträgt 30 Sekunden. Jede der vier Mikrofonspuren werden im unteren Bereich (Abb.7, EA) separat aufgezeichnet. Bei den Audiospuren für linke, rechte Lunge und Trachea kann zwischen der Pegel- (Abb. 8) und der Spektraldarstellung (Abb. 7, EA) gewählt werden.



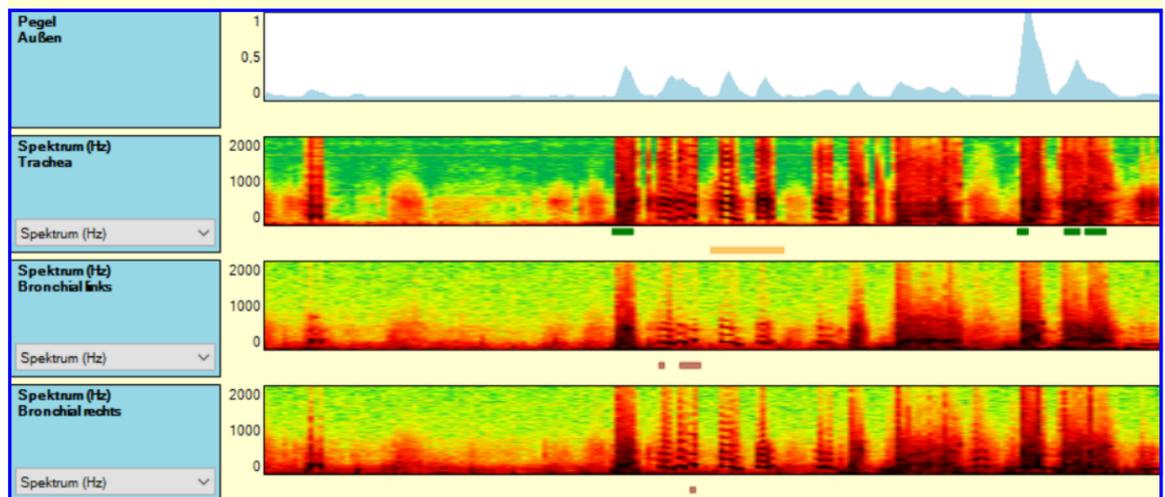
ED



EA



ED



EA

**Abb. 7: Benutzeroberfläche des LEO-Sound-Analysers.** Im oberen Bereich sind Ergebnisdiagramme (**ED**) entlang der Zeit für Atemfrequenz (blau), Hustenereignisse (grün), Wheezing (rot), sonstige Geräusche (gelb) und Kommentare (blau) zu sehen. Ein blauer Cursor in Dreiecksform markiert die Stelle der Aufnahme, welche im unteren Bereich, der Epochenanzeige (**EA**), genauer einzusehen ist. Hier sind die vier Mikrofonspuren (von oben nach unten) Außenmikrofon, Trachea und Lunge links, Lunge rechts aufgezeigt.

Beim Außenmikrofon gibt es nur die Pegeldarstellung (Einheit in Phon) (Abb. 8). Die hellblauen Flächen zeigen, wann das Mikrofon Geräusche aufgenommen hat und wie laut diese waren. Als einzige Tonspur kann diese aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht abgehört werden.



**Abb. 8: Pegeldarstellung der Lautstärke (y-Achse) des Außenmikrofons entlang der Zeit (x-Achse).**

In der Spektraldarstellung (Abb. 7, EA) werden die Frequenzbereiche (Hz) des Aufgezeichneten auf der y-Achse, entlang der Zeit auf der x-Achse dargestellt. Je stärker eine Frequenz in einem Geräusch vertreten ist, desto dunkler ist dieser Bereich farblich dargestellt. Die Farbe gibt also die Intensität der Frequenzbereiche in einem Geräusch wieder und ist von blau → grün → gelb → orange → rot → schwarz gestaffelt.

Die Intensität einer Frequenz ist jedoch nicht gleichbedeutend mit der Lautstärke. Um Auskunft über diese zu bekommen, ist die Pegeldarstellung (siehe Abb. 8) heranzuziehen. Die Höhe der Amplitude ist als Lautstärkepegel (Phon) des Tonsignals zu verstehen und als blaue Fläche dargestellt.

Der LEOSound erfordert während der Aufnahmezeit keinerlei aktive Mitarbeit der zu messenden Person, wie es bei anderen Messmethoden in der Pneumologie notwendig ist, z.B. der Lungenfunktion. Somit wird die Messung nicht von der jeweiligen Person in ihrer Qualität beeinflusst. Zudem muss sie während der Aufzeichnung nicht wach sein. Untersuchungen sind sowohl während des Schlafes als auch bei vigilanzgeminderten Personen im ambulanten und stationären Bereich möglich.

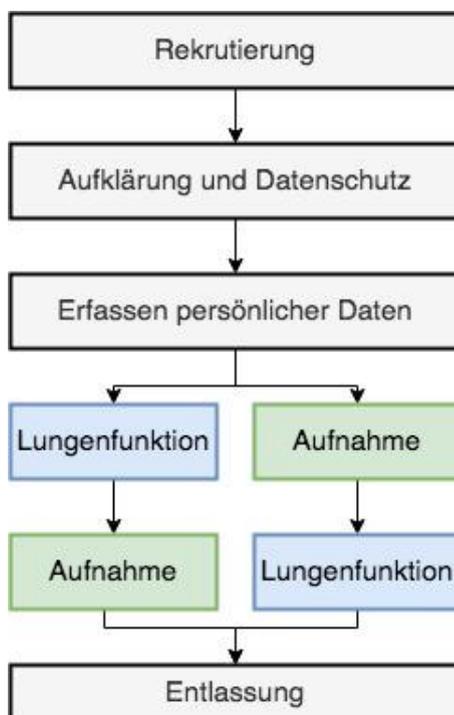
## 2.5 Aufnahme der Störgeräusche

Die Störgeräusche, welche an zwei Stellen der Aufnahmezeit eingespielt wurden, sind ein Zusammenschnitt einer Einsatzschicht eines Rettungsdienstes. Zu hören sind Aufnahmen aus der Fahrerkabine, Sprache des Personals, Sirenen und Fahrgeräusche des Rettungswagens (RTW), Signaltöne der medizinischen Geräte, Türknallen und die Geräuschkulisse beim Rollen und Verladen der Patiententragen. Es kommen verschiedene Frequenzen (bis 2000 Hz) und Lautstärken (Pegel > 1 Phon) vor, um differenzierter sagen zu können, welche Umgebungsgeräusche die audiovisuelle Auswertung kaum oder stark beeinflussen.

## 2.6 Studienablauf

### 2.6.1 Aufklärung und Personendaten

Mittels Aufklärungs-, Datenschutzbögen und einem persönlichen Aufklärungsgespräch wurden die Teilnehmenden mündlich und schriftlich über die Ziele und den Ablauf der



Studie informiert und um ihre schriftliche Einwilligung gebeten. Es wurde zudem ausreichend Zeit für eventuelle Rückfragen eingeplant. Einige persönliche Daten wurden erhoben (Patienten-ID, Datum des Studieneinschlusses, Geburtsdatum und Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus, Packyears (PY), Vorerkrankungen, die aktuelle Medikation und Datum der Krankenhauseinlieferung), nach dem Vorhandensein von Husten und Auswurf gefragt und alles unter dem anonymisierten Studienamen auf einem Case Report Form (CRF) festgehalten. Um die Rückverfolgbarkeit zu gewährleisten, wurde eine Zuordnung von Patient\*innendaten und Studienname

Abb. 9: Fließdiagramm zum Rekrutierungsablauf aller Teilnehmenden

in einer Pseudonymisierungsliste festgehalten, welche nur den Studienärzt\*innen zugänglich ist. Sämtliche Messdaten, Tonaufnahmen und Datenbögen wurden nur mit dem anonymisierten Studiennamen versehen.

Alle Teilnehmenden erhielten eine Untersuchung der Lungenfunktion mittels Bodyplethysmografie und eine kapilläre Blutgasanalyse (BGA). Anschließend erfolgte die Aufzeichnung der Atemgeräusche. Die oben genannte Reihenfolge wurde zuweilen aus logistischen Gründen variiert, da sich der Kapazität der Lungenfunktionsdiagnostik angepasst werden musste (Abb. 9).

Bei einigen Patient\*innen mit COPD oder LHI lag bereits eine Lungenfunktion im Rahmen des stationären Aufenthaltes vor. Sofern alle nötigen Werte erhoben und ein zeitlicher Abstand von 2 Tagen nicht überschritten wurde, erfolgte keine erneute Messung.

An dieser Stelle wurden bereits einige Personen von der Studie ausgeschlossen, da sich z.B. bei Einzelnen eine Obstruktion in der Lungenfunktion zeigte oder Vorerkrankungen erst nachträglich erwähnt wurden, die unter die Ausschlusskriterien fielen.

## 2.6.2 Verkabelung der Teilnehmenden

Vor der Aufnahme der Atemgeräusche wurden alle Personen sorgfältig auskultiert, um eine geeignete Position der Mikrofone über den Lungenflügeln zu finden. Es wurden Punkte gewählt, an denen das Atemgeräusch bei normaler Atmung besonders gut zu hören war. Dabei war zu beachten, dass z.B. die Träger eines BHs nicht direkt über den Mikrofonen verliefen und ein ausreichender Abstand zwischen beiden gegeben war.

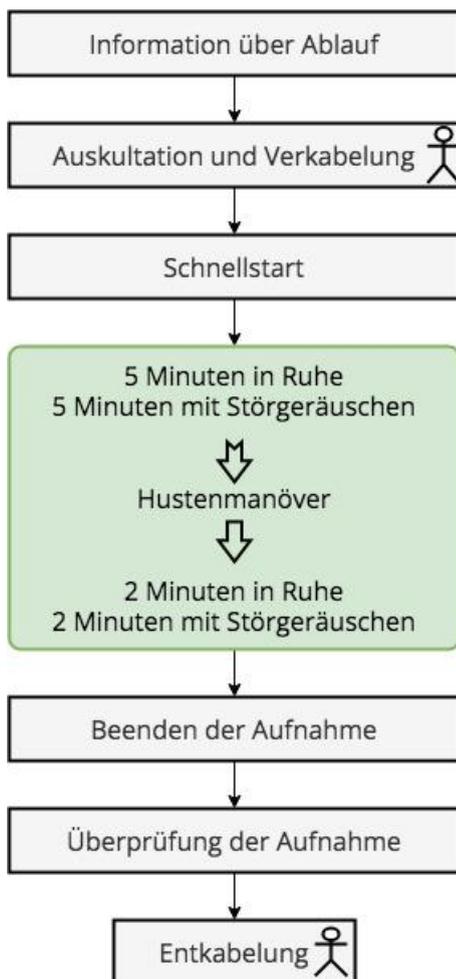
Die mit Klebefolie präparierten Mikrofone (siehe 2.6.4) wurden fest auf die Haut gedrückt und zusätzlich mit dehnbarem Fixiervlies überklebt, um einem Verrutschen vorzubeugen und die Dichtigkeit auf der Haut zu erhöhen. Die Kabel wurden anschließend locker über eine Schulter nach vorn gelegt. Zum Anbringen des trachealen Mikrofons wurde der Halsbereich lateral des Kehlkopfes abgehört, um eine Position zu finden an welchem das tracheale Atemgeräusch gut zu hören war und zugleich das Schlucken und Atmen der Person nicht beeinträchtigt wurde. Zudem waren Areale über den Carotiden zu meiden, um weniger störende Geräusche, wie den Puls, aufzunehmen.

Alle Mikrofonkabel wurden mit dem initialisierten Rekorder (siehe 2.3) verbunden und dieser auf dem Tisch vor der Person abgelegt. Um Artefakte zu reduzieren, wurden die

Teilnehmenden gebeten, während der Aufnahme nicht zu sprechen und still zu sitzen. Mittels einer Schnellstart-Tastenkombination wurde der Rekorder gestartet.

### 2.6.3 Ablauf der Tonaufnahmen

Die insgesamt 15 minütige Tonaufnahme besteht aus drei Abschnitten: Zunächst wurde für jeweils fünf Minuten die Atmung in Ruhe und mit Störgeräuschen im Hintergrund



aufgenommen. Danach wurden alle Teilnehmenden gebeten, mehrfach kräftig zu husten. Im Anschluss erfolgte für jeweils zwei Minuten erneut die Aufzeichnung der Atmung in Ruhe und mit Störgeräuschen (Abb. 10). Die forcierte Lungenreinigung dient zur Klärung der Fragestellung, ob sich durch kräftiges Husten das Crackle-Verhalten von Patient\*innen mit COPD und LHI verändert. Diese Fragestellung ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

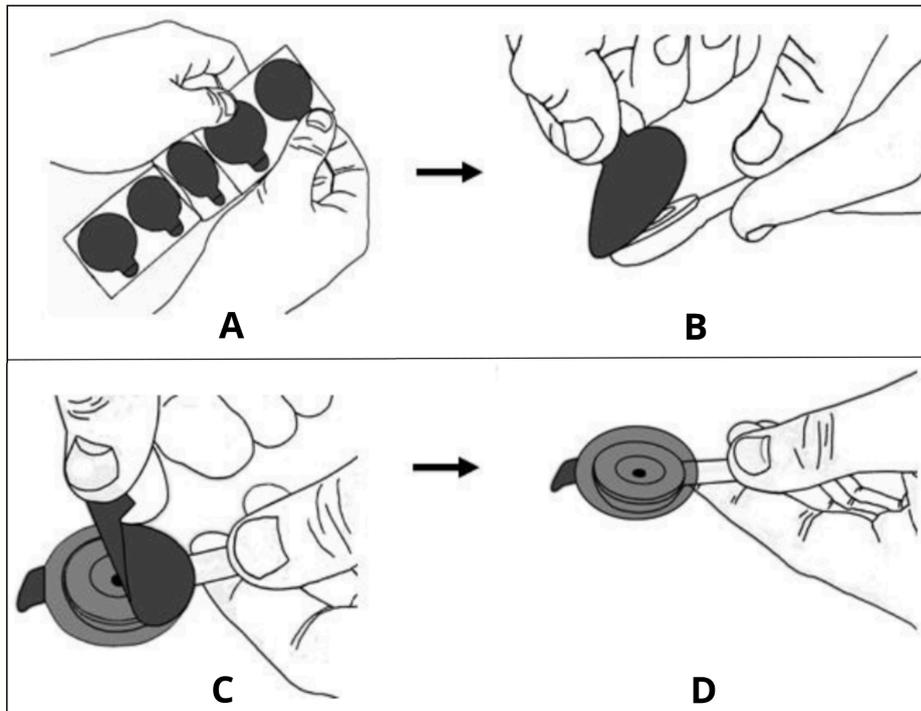
Die Aufnahmen wurden im Anschluss bezüglich der Auswertbarkeit und ihrer Qualität kontrolliert, bevor die Mikrofone und Kabel entfernt wurden. Augenmerk lag hier vor allem darauf, dass die gesamte Messzeit abgebildet und auf allen Tonspuren ein Signal zu sehen war. Anschließend wurden alle Messutensilien, die mit den Teilnehmenden in Kontakt gekommen waren, desinfiziert.

Abb. 10: Fließdiagramm zum Ablauf der Tonaufnahmen

### 2.6.4 Präparation der Mikrofone

Damit die Verkabelung der Teilnehmenden zügig verlief, wurden die Körpermikrofone im Vorfeld präpariert. Es wurden die von Heinen + Löwenstein mitgelieferten, doppelseitigen Klebefolien (Artikelnummer: LSM2-ZKP-022; Klebepads für Sensorik) benutzt, welche

bereits auf die Größe der Mikrofone zugeschnitten waren. Durch straffes Spannen der Folie über die Mikrofone (siehe Abb.11 B) fungierte diese als Membran, ähnlich einer Trommel. Dadurch wurden die Atemgeräusche besser weitergeleitet und sorgten für klare und reine Aufnahmen.



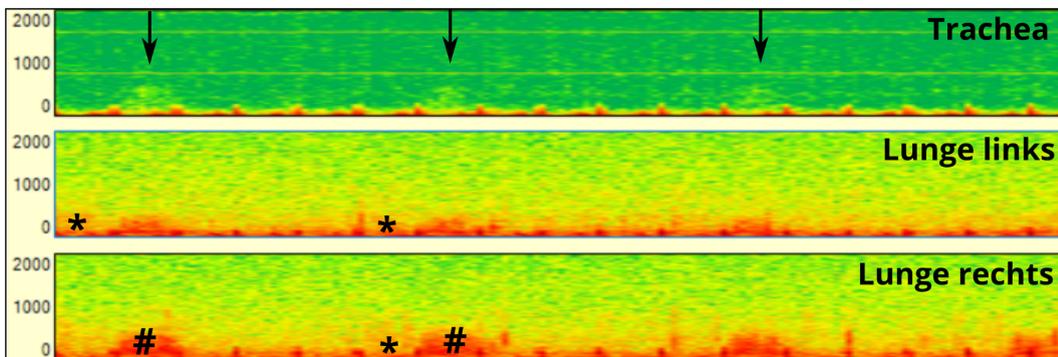
**Abb. 11: Präparation der Mikrofone** A: Entnahme der vom Hersteller mitgelieferten doppelseitigen Klebefolien. B: Befestigen der Klebefolie am Mikrofon. Dabei ist zu beachten, dass diese über dem Mikrofon gespannt sind. C: Abziehen der Schutzfolie, der Klebeseite zum Körper. D: fertiges Körpermikrofon, bereit zum Befestigen. (Heinen + Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH, 2016, 12)

## 2.7 Vorgehen bei der Auswertung der Tonaufnahmen

### 2.7.1 Atmung

Durch audiovisuelles Auswerten - Anhören und gleichzeitiges Betrachten der Tonspuren aller vier Mikrofone - erfolgte die Bewertung der Aufnahmen aller 80 Studienteilnehmer\*innen. Für die Auswertung der Atmung wurden alle 20 Epochen vor dem Hustenmanöver betrachtet und getrennt für die Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen bewertet (jeweils zehn Epochen). Dabei lag der Fokus darauf, ob ein Atemsignal in jeder Epoche zu hören und/oder zu sehen war. Dafür konnten sowohl die tracheale Tonspur, als auch die der beiden Körpermikrofone herangezogen werden (Abb.

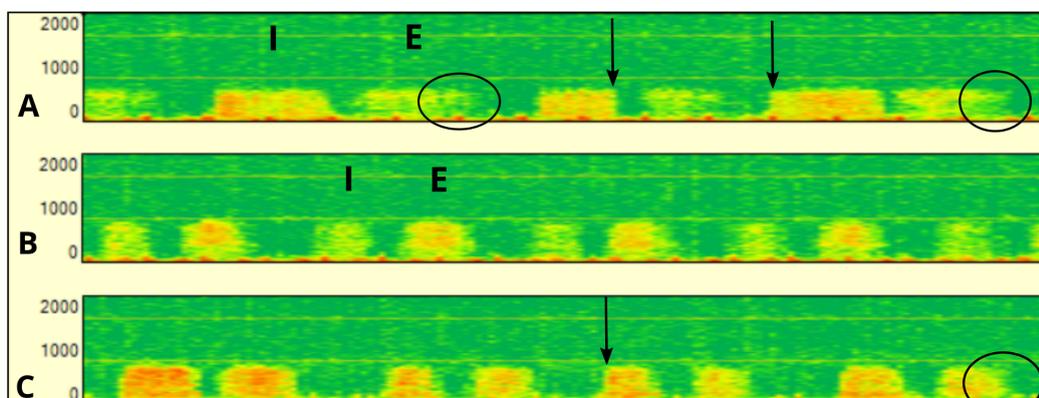
12). Konnten Atemsignale in  $\geq 50\%$  einer Epoche erkannt werden, wurde diese als positiv bewertet und aufsummiert.



**Abb. 12: Beispiel einer qualitativ schlechten Aufnahme der trachealen Spur**

Auf der trachealen Spur ist die Atmung nur sehr schwer zu erkennen, auf den Lungenkanälen hingegen ist die Atmung gut zu verfolgen. Es fällt auf, dass die Expiration (#) prominenter erscheint als die Inspiration (\*). Auf der trachealen Spur sind kleine hellgrüne Flächen zu sehen (schwarze Pfeile), welche hier die Expiration andeuten.

In den meisten Fällen ist die Inspiration optisch in der Spektraldarstellung sowohl durch einen abrupten Beginn als auch durch ein abruptes Ende charakterisiert (siehe Abb. 13 A und C, schwarze Pfeile). Die Expiration nahm oft eine runde, unklar begrenzte Form an (siehe Abb. 13 A und C, Kreise). Dies zeigt den langsam zu- und abnehmenden Luftstrom am Anfang und Ende der Expiration. In Abbildung 13 A ist die Inspiration, bei B die Expiration farblich kräftiger dargestellt, was für ein gehäuftes Vorkommen dieser Frequenzen steht und akustisch ein volleres Geräusch ergibt. Der jeweils andere Teil des Atemzykluses ist farblich matter dargestellt und erscheint akustisch eher dünn.

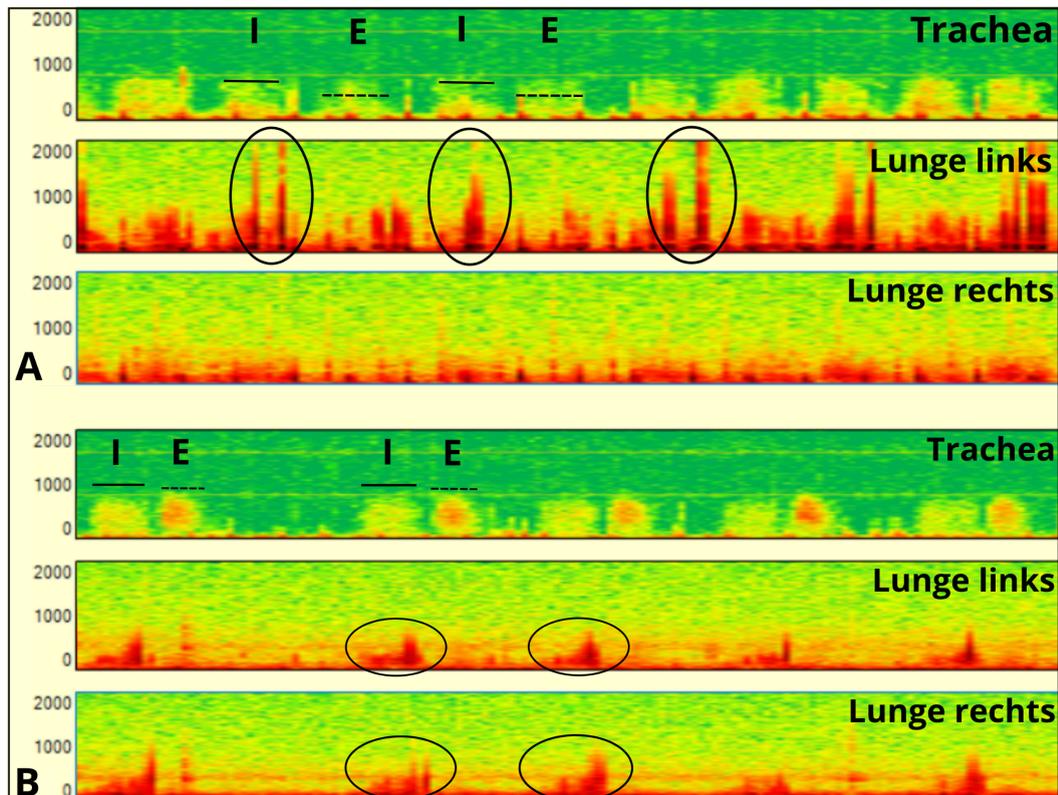


**Abb. 13: Qualitativ gute Aufnahmen der trachealen Spur; I = Inspiration; E = Expiration**

Mit Pfeilen sind in A und C beispielhaft der abrupte Beginn und das Ende der Inspiration dargestellt. Die Expiration hingegen zeigt sich oft etwas unscharf und ist hier durch Kreise hervorgehoben.

## 2.7.2 Crackles

Für die Cracklebewertung in Ruhe verglichen mit der Störgeräuschphase wurden jeweils 14 Epochen betrachtet. Zur Berechnung des Crackle-Indexes wurden lediglich die Ruhephasen der Aufnahmen verwendet. Crackles mussten zunächst genauer charakterisiert werden. Deshalb wurden Kriterien aufgestellt, nach welchen die audiovisuelle Auswertung erfolgen sollte (siehe Abb. 15). Crackles müssen zeitlich während der Ein- oder Ausatmung auftreten und dürfen nicht auf allen drei Körpermikrofonen zeitgleich zu hören sein. Bei leichtem zeitlichem Versatz der Geräusche von Lungen- zu Trachealmikrofonen, handelte es sich häufig um aufsteigende Luft aus dem Magen-Darm-Trakt oder um Darmgeräusche. Das akustische Signal eines Crackles in der Spektraldarstellung sollte im hoch- oder niederfrequenten Bereich liegen und ist von sehr kurzer Dauer ( $< 20$  ms), was einem dünnen Strich im LEOSound-Analyzer entspricht (siehe Abb.14 A). Es sollte eine gewisse Regelmäßigkeit im Vorkommen erkennbar sein, z.B. stets zu Beginn der Inspiration/Expiration und mindestens 30 Sekunden lang auftreten (siehe Abb. 14 A und B).



**Abb. 14: Beispiele für markantes Cracklevorkommen;** I = Inspiration; E = Expiration; Kreise = Crackles  
**A:** Aufnahme 003 mit Crackles im gesamten Atemzyklus, jedoch markanter auf "Lunge links" während der Inspiration; **B:** Aufnahme 077 mit niederfrequenten Crackles auf beiden Lungenkanälen während der Inspiration

Die Hörbeschreibung eines Crackles ist dem eines "Ploppens" ähnlich.

Um das Risiko von falsch-positiven Bewertungen zu minimieren, wurden Aufnahmen mit auffällig vielen Darmgeräuschen (Darmgeräusche während  $\geq 50\%$  der zu beurteilenden Atemzyklen) von der Cracklebewertung ausgeschlossen. Phasen, in denen sich die Teilnehmenden bewegten, schluckten, sprachen oder husteten, wurden ebenfalls nicht bewertet (siehe Abb. 15).

<b>keine Bewertung wenn:</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Bewegung, Schlucken, Husten, Sprache</li><li>- Magen-Darm-Geräusche vorhanden</li><li>- viele Außengeräusche auf Körpermikrofonen</li><li>- Geräusche auf allen 3-4 Mikrofonen</li></ul>

<b>Bedingungen für Crackles</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Auftreten während des Atemzyklus</li><li>- Regelmäßigkeit im Auftreten</li><li>- Auftreten des Geräusches mindestens eine Epoche</li><li>- maximal eine Epoche Abstand zwischen zwei Cracklephasen</li></ul>

**Abb. 15: Kriterien für die Cracklebewertung**

Es war zudem oft von Nöten, verschiedene Darstellungen (Pegel- und Spektraldarstellung) heranzuziehen, diese zu vergleichen und mit der Aufzeichnung der anderen Mikrofone ab zu gleichen, um Artefakte oder Darmgeräusche auszuschließen.

Die Aufnahmen wurden mehrfach visuell und auditiv beurteilt. Eine Expert\*innenrunde aus erfahrenen Pulmolog\*innen und Doktorand\*innen entschied anschließend gemeinsam über die Bewertung.

Als Maß für die Crackleintensität wurde ein Index für jede Aufnahme bestimmt. Dieser Crackle-Index berechnet sich aus der Summe Crackle-positiver Epochen während der Ruhephasen, dividiert durch 14 Epochen. Als "Crackle-positiv" galt eine Epoche, sobald Crackles in mindestens 50% der Zeit auftraten. Wenn in einer Aufnahme, in allen 14 Epochen Crackles detektiert wurden, bekam diese somit einen Indexwert von 100.

## 2.8 Statistik

Für die statistischen Berechnungen wurden die Programme R in Version 4.2.1 und das Python-Tool pandas 1.4.2 verwendet.

Alle abhängigen und unabhängigen Variablen des Studienkollektives wurden im ersten Schritt graphisch exploriert und deskriptiv analysiert. Da eine Normalverteilung von z.B. "Erkannte Atmung in Ruhe", "Erkannte Atmung während Störgeräusche", "Crackle-Indizes der Gesunden" nicht gegeben war, wurden die nachfolgenden statistischen Tests entsprechend angepasst.

Zur Beschreibung des Studienkollektivs und der kollektivgebundenen Auswertung der Lungenfunktion und BGA wurden Quartile verwendet.

Zur Untersuchung der Fragestellung 1, ob die Atem- und Atemnebengeräusche in Ruhe ebenso gut erkannt werden können wie während der Störgeräusche, wurden deskriptive Methoden (Häufigkeitsverteilungen, Lagemaße und Streuungsparameter) verwendet (UZH - Methodenberatung - Datenanalyse Mit SPSS, 2022).

Für die Fragestellung 2, ob der Gesundheitszustand (gesund vs. krank) einen Einfluss auf die Auswertbarkeit der Atmung in Ruhe und während der Störgeräusche hat, wurde der Wilcoxon-Test, aufgrund der nicht-normalverteilten Daten ("Erkannte Atmung in Ruhe", "Erkannte Atmung während Störgeräusche") und der verbundenen Stichproben (Berechnung jeweils bei den Gesunden und den Kranken für "Erkannte Atmung in Ruhe" und "Erkannte Atmung während Störgeräusche") gewählt.

Zur Untersuchung der Fragestellung 3, ob es signifikante Unterschiede in der Crackleintensität zwischen den Gesunden und den Patient\*innen mit COPD und LHI gibt, ist der Kruskal-Wallis-Test angewendet worden. Hier wurde ebenfalls mit nicht normalverteilten Daten (Crackle-Indizes), jedoch unabhängigen Stichproben (Vergleich der Crackle-Indizes der Gesunden mit jeweils den Crackle-Indizes der Patient\*innen mit LHI und COPD) gerechnet.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Studienkollektiv

Für diese monozentrisch durchgeführte Studie wurden insgesamt 86 Personen rekrutiert. Davon waren 45 Personen der gesunden Kohorte zuzuordnen, 20 Personen der Kohorte mit Linksherzinsuffizienz und 21 Personen der Kohorte mit COPD. Alle Patient\*innen wurden während einer akuten Verschlechterung ihrer COPD oder LHI rekrutiert, in der Annahme, dass Crackles zu diesem Zeitpunkt als Zeichen der gesundheitlichen Verschlechterung gehäufiger auftreten und somit besser zu analysieren sind.

Sechs Teilnehmende wurden bereits während der Rekrutierung oder der Auswertung der Tonaufnahmen von der Studie ausgeschlossen, sodass insgesamt 80 Personen in die statistische Auswertung einbezogen werden konnten. Gründe für einen Ausschluss waren u.a. Anzeichen für eine Obstruktion in der Lungenfunktion der Proband\*innen, nachträgliches Nennen von Nebendiagnosen, die unter die Ausschlusskriterien fielen oder Aufnahmen konnten entsprechend der Bewertungskriterien nicht ausgewertet werden (siehe 2.7). Von diesen 80 Personen sind 41 Aufnahmen der gesunden Gruppe, 20 Aufnahmen der Gruppe mit COPD und 19 Aufnahmen der Gruppe mit LHI zuzuordnen (siehe Tab. 7).

**Tab. 7: Ergebnisse der anthropometrischen Daten des Studienkollektives**, aufgeteilt in vier Gruppen: alle Studienteilnehmenden, Gesunde, Patient\*innen mit COPD, Patient\*innen mit LHI. Angaben in n = Anzahl und prozentualer Anteil, 25.Perzentile, 50.Perzentile (Median) und 75.Perzentile.

<b>anthropo- metrische Daten</b>	<b>gesamtes Kollektiv</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=80)	<b>Gesund</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=41)	<b>COPD</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=20)	<b>LHI</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=19)
Geschlecht weiblich	30 (37,5 %)	16 (39,0 %)	6 (30 %)	8 (42,1 %)
Geschlecht männlich	50 (62,5%)	25 (60,9 %)	14 (70 %)	11 (57,8 %)
Alter [Jahre]	60 (53   69)	55 (47   64)	65,5 (57,7   68,2)	74 (59,5   77)
Größe [m]	1,73 (1,64   1,8)	1,76 (1,65   1,81)	1,69 (1,61   1,76)	1,70 (1,66   1,76)
Gewicht [kg]	86 (75   99,2)	87 (78   96)	78 (66,5   97)	84 (76   102)
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,2 (24,8   32,7)	29,3 (26,2   33,5)	27,4 (23,9   30,8)	29 (25,2   33,5)

<b>anthropo- metrische Daten</b>		<b>gesamtes Kollektiv</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=80)	<b>Gesund</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=41)	<b>COPD</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=20)	<b>LHI</b> n (%) bzw. Median (P 25.   P 75.) (n=19)
aktiver Raucherstatus		-	-	10 (50 %)	0 (100 %)
positive Raucheranamnese		50 (62,5%)	18 (43,9 %)	20 (100 %)	12 (63,1%)
PY [Jahre]		7,5 (0   36,2)	0 (0   10)	50,0 (33,7   62,5)	5 (0   27,5)
Husten	akut	17 (21,2 %)	1 (2,4 %)	12 (60 %)	4 (21 %)
	chronisch	6 (7,5 %)	4 (9,7 %)	1 (5 %)	1 (5,2 %)
	gelegentlich	20 (25 %)	2 (4,8 %)	7 (35 %)	11 (57,8 %)
	kein	37 (46,2 %)	34 (82,9 %)	0 (0 %)	3 (15,7 %)
Auswurf	klar	22 (27,5 %)	4 (9,7 %)	10 (50 %)	8 (42,1 %)
	verfärbt	6 (7,5 %)	0 (0 %)	5 (25 %)	1 (5,2 %)
	kein	52 (65 %)	37 (90,2 %)	5 (25 %)	10 (52,6 %)

Die Geschlechterverteilung im gesamten Studienkollektiv lag bei 30 Frauen (37,5 %) zu 50 Männern (62,5 %). Ähnliche Verhältnisse waren in der Gruppe der Gesunden zu sehen - 39,0 % Frauen zu 60,9 % Männern. In der Gruppe mit COPD verschob sie die Verteilung der Geschlechter in Richtung der Männer (70 %), in der Gruppe mit LHI in Richtung der Frauen 42,1% (Tab. 7, Spalten 2 und 3).

Der Median des Alters aller Teilnehmenden lag bei 60 Jahren. Bei den Gesunden war dieser mit 55 Jahren etwas niedriger und bei den Patient\*innen etwas höher (LHI - 74 Jahre; COPD - 65,5 Jahre).

Eine positive Raucheranamnese hatten 50 von 80 Personen (62,5%). In der Gruppe mit COPD waren es 100%, von denen zum Zeitpunkt der Messung 50% aktive Raucher\*innen waren. In der Gruppe mit LHI lag bei 63,1% eine positive Raucheranamnese vor, jedoch war hier niemand zum Zeitpunkt der Aufnahmen aktiv Raucher\*in. Zu beachten sei, dass ein aktiver Raucher\*innenstatus bei den Gesunden ein Ausschlusskriterium war, sodass sich die Berechnungen nur auf die Kohorten mit COPD und LHI beziehen (siehe Tab. 7, Zeile 8).

Diese und weitere anthropometrische Daten sind in Tabelle 8 einzusehen.

## 3.2 Kollektivgebundene Auswertung der Lungenfunktion und der BGA

Alle Studienteilnehmenden wurden einer Untersuchung der Lungenfunktion mittels Bodyplethysmographie und einer kapillären BGA unterzogen. Bei fünf Patient\*innen konnte keine Lungenfunktion erhoben werden, da u.a. der Gesundheitszustand zu schlecht war und die erforderliche Mitarbeit nicht erbracht werden konnte.

Die Auswertung der Lungenfunktion und der BGA erfolgte getrennt nach den vier Gruppen: gesamtes Kollektiv, Gesunde und Patient\*innen mit COPD und LHI und ist in Tabelle 8 und 9 einzusehen. Aufgrund eines Software-Updates konnte erst im Laufe der Rekrutierung Werte für die "FEV1/FVC % vom Soll" berechnet werden, weshalb die Grundgesamtheiten für diesen Wert stark von den sonstigen abweichen (siehe Tab. 8, \*<sup>2</sup> \*<sup>4</sup> \*<sup>5</sup> \*<sup>6</sup>).

**Tab. 8: Kollektivgebundene Auswertung der Lungenfunktionen** der vier Gruppen: gesamtes Kollektiv, Gesunde, Patient\*innen mit COPD / LHI. Angaben in Median (25.Perzentile | 75.Perzentile); \*<sup>1</sup>n = 73; \*<sup>2</sup>n = 34; \*<sup>3</sup>n = 15; \*<sup>4</sup>n = 9; \*<sup>5</sup>n = 12; \*<sup>6</sup>n = 13

<b>Lungenfunktion</b>	<b>gesamtes Kollektiv</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 75)</b>	<b>Gesunde</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 41)</b>	<b>COPD</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 17)</b>	<b>LHI</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 17)</b>
R total % Soll	0,26 (0,21   0,42) 88 (69,6   139,65)	0,22 (0,19   0,28) 75 (63,2   95)	0,58 (0,44   0,96) 190 (142   295)	0,26 (0,23   0,35) 87 (76   116)
TLC % Soll	6,42 (5,68   7,44) 105 (96   120,5)	6,85 (5,99   7,52) 106,7 (99   120,9)	6,47 (6,1   7,93) 110 (103   129)	5,66 (4,69   5,99) 89 ( 68   97,9)
RV/TLC % Soll	45,42 (36,32   54,37) 115 (105,1   132,75)	37,34 (33,52   44,83) 107 (98   116)	59,4 (54,4   65,9) 148 (139   184)	50,27 (42,95   57,27) 121,8 (112   126)
FEV1 % Soll	2,46 (1,56   3,36) 88 (58   103,1)* <sup>1</sup>	3,23 (2,79   3,82) 102 (93,9   112,2)	1,35 (1,03   1,5) 40,3 (33,25   48)* <sup>3</sup>	1,77 (1,54   2,16) 72 (58   84,1)
MEF 50 % Soll	2,84 (1,24   3,77) 75,7 (51   101)* <sup>1</sup>	3,57 (2,99   4,58) 93,4 (72,7   107,9)	0,5 ( 0,37   0,88) 16 (12,25   29,5)* <sup>3</sup>	2,07 (1,5   3,38) 69 (62   101)
FVC % Soll	3,26 (2,38   4,23) 90 (70   108,2)* <sup>1</sup>	3,91 (3,33   4,88) 105,4 (93,8   113,4)	2,23 (1,86   2,91) 69 (48,3   73,5)* <sup>3</sup>	2,42 (2,11   2,85) 75 (59   84,6)
FEV1/FVC % Soll	78,58 (68,67   82,41) 95 (74   105,5)* <sup>2</sup>	80,47 (77,89   83,3) 106 (99   107)* <sup>4</sup>	51,5 (45,46   63,83) 68,5 (64,25   76,75)* <sup>5</sup>	78,25 (70,02   81,19) 95 (92   107)* <sup>6</sup>

**Tab. 9: Kollektivgebundene Auswertung der BGA** aufgeteilt in vier Gruppen: gesamtes Kollektiv, Gesunde, Patient\*innen mit COPD / LHI. Angaben in Median (25.Perzentile | 75.Perzentile); \*<sup>1</sup>n = 74; \*<sup>2</sup>n = 16

<b>BGA</b>	<b>gesamtes Kollektiv</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 75)</b>	<b>Gesunde</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 41)</b>	<b>COPD</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 17)</b>	<b>LHI</b> Median (P 25.   P 75.) <b>(n = 17)</b>
pH (Norm = 7,36 - 7,44)	7,43 (7,41   7,45)	7,43 (7,41   7,44)	7,42 (7,4   7,44)	7,45 (7,43   7,49)
pO <sub>2</sub> [mmHg]	73,49 (66,34   80,2)	78 (72,4   83,8)	66,39 (61,89   74,1)	66,29 (61,79   73,49)
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	38,3 (35,8   40,7)* <sup>1</sup>	38,2 (35,99   39,2)	41,39 (38,03   44,29)	35,85 (32,61   39,47)* <sup>2</sup>
O <sub>2</sub> -Sättigung [%]	96 (94,6   97)	96,5 (96   97)	93,6 (93   95)	95 (93   97)

### 3.3 Bewertung der Atmung in Ruhe und während Störgeräuschen

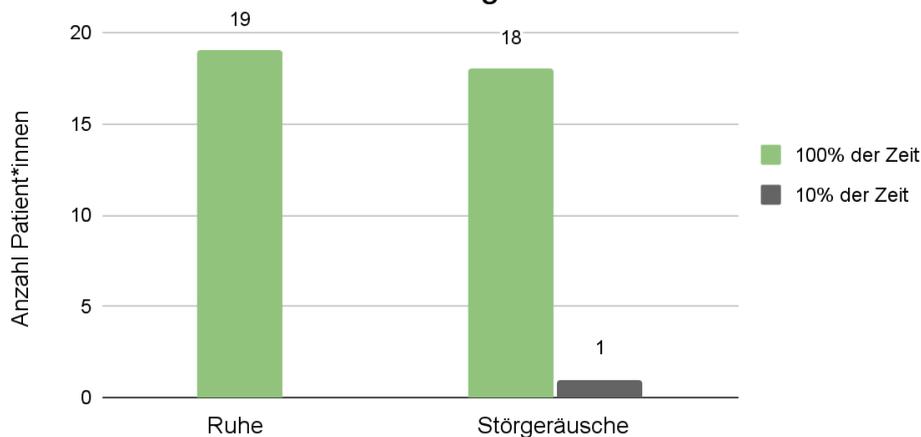
Die zugrunde liegende Annahme für die Auswertung der Atmung war, dass die Atmung ein kontinuierliches Geräusch ist und demzufolge ein Atemsignal stets zu sehen oder zu hören sein müsste. Bei fehlendem Atemsignal im LEOSound-Analyser ist somit davon auszugehen, dass Atmung zwar vorhanden war, jedoch nicht aufgezeichnet wurde.

Für die audiovisuelle Auswertung der Atmung konnten 79 von 80 Tonaufnahmen eingeschlossen werden. Eine Aufnahme musste aus technischen Gründen von der Auswertung ausgeschlossen werden, da zeitweise die Verbindung von Mikrofonen zu Rekorder unterbrochen war. Betrachtet wurde die Zeit vor dem Hustenmanöver (siehe 2.6.3 Abb. 10) mit jeweils fünf Minuten in Ruhe und 5 Minuten mit Störgeräuschen.

In jeder Aufnahme konnte für mindestens eine Epoche die Atmung auditiv und/oder visuell erkannt werden. Die Anzahl der Epochen, in denen Atmung erkannt werden konnte, unterschied sich jedoch stark von Person zu Person.

Bei den Patient\*innen mit COPD (n=19) wurde die Atmung in Ruhe in allen Aufnahmen durchweg verfolgt. Während der Störgeräusche war dies bei einer Aufnahme nicht der Fall (Abb. 16). Bei dieser konnte nur in 10 % der betrachteten Zeit (eine Epoche) die Atmung erkannt werden.

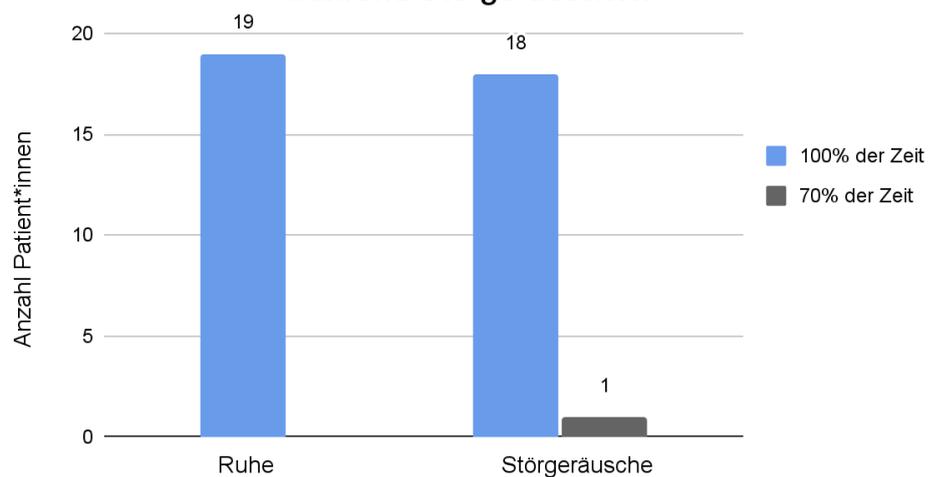
### Erkannte Atmung bei Patient\*innen mit COPD in Ruhe und während Störgeräuschen



**Abb. 16: Prozent der betrachteten Zeit (x-Achse), in welcher Atmung bei Patient\*innen mit COPD (y-Achse) erkannt wurde. Die Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen wird getrennt gewertet.**

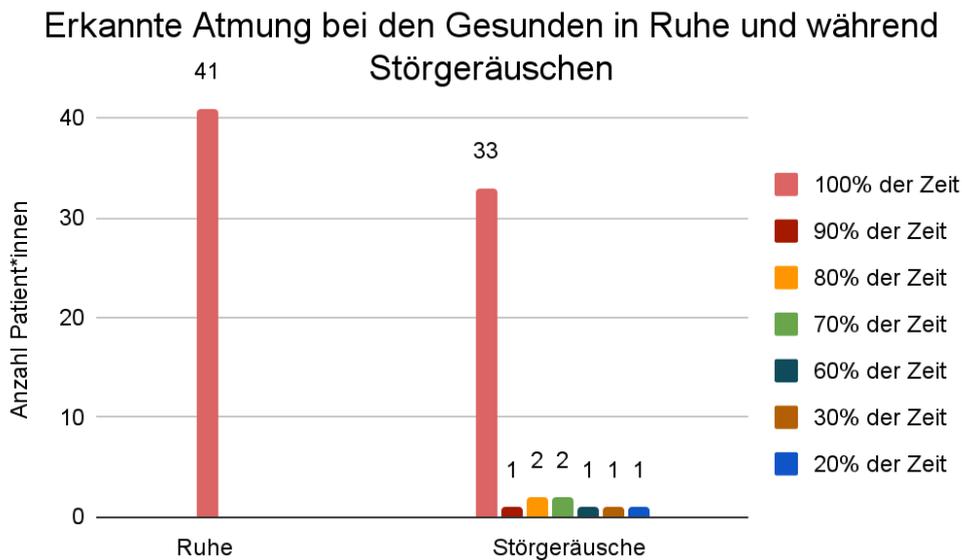
Bei den Patient\*innen mit LHI (n=19) war die Verteilung ähnlich. In Ruhe konnte bei allen Teilnehmenden die Atmung durchweg erkannt werden. Bei der Messung mit Störgeräuschen war dies ebenfalls bei einer Person nicht möglich (siehe Abb. 17). Hier konnte in 70% der betrachteten Zeit (sieben Epochen) die Atmung verfolgt werden.

### Erkannte Atmung bei Patient\*innen mit LHI in Ruhe und während Störgeräuschen



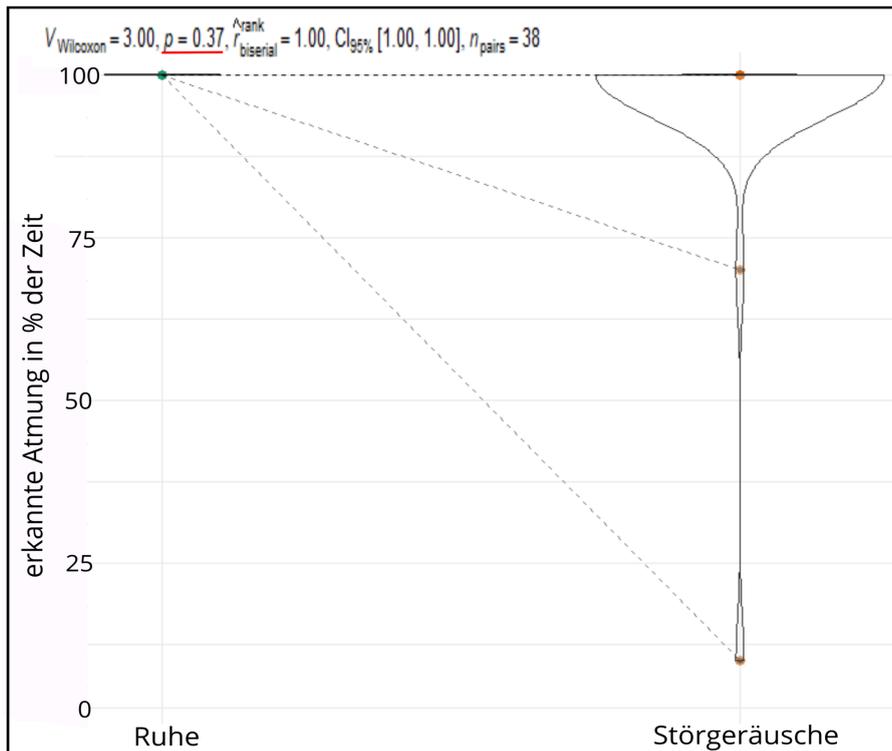
**Abb. 17: Prozent der betrachteten Zeit (x-Achse), in welcher die Atmung bei Patient\*innen mit LHI (y-Achse) erkannt wurde. Die Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen wird getrennt gewertet.**

In der Kohorte der gesunden Teilnehmenden war die audiovisuelle Detektion der Atmung in Ruhe genau so gut wie bei den Kranken und lag bei 100% (41 Aufnahmen)(Abb. 17). Das Erkennen der Atmung unter Störgeräuschen erschien jedoch schwieriger. Hier konnte bei 33 von 41 Personen über die gesamte Zeit die Atmung detektiert werden, bei zwei Personen war die Atmung in  $\leq 30\%$  der Zeit zu erkennen (siehe Abb. 18).

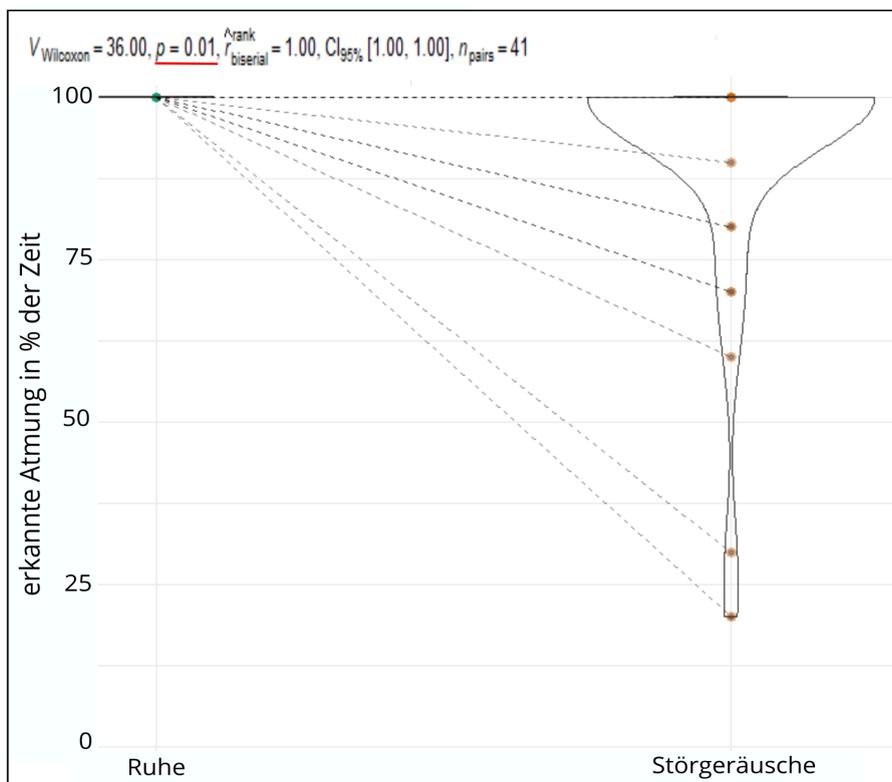


**Abb. 18: Prozent der betrachteten Zeit, in welcher Atmung bei den Gesunden (n=41) erkannt wurde.** Auf der y-Achse ist die Anzahl an Patient\*innen dargestellt, entlang der X-Achse die Einheit "% der Zeit", in welcher Atmung erkannt werden konnte. Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen sind getrennt aufgezeigt.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests wurde geprüft, ob statistisch signifikante Unterschiede ( $p \leq 0,05$ ) in der Atemerkennung zwischen der Ruhephase und der Phase mit Störgeräuschen bei den Kranken (alle Teilnehmenden mit COPD und LHI) und den Gesunden vorliegen. Bei den Kranken zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Erkennung ( $p = 0,37$ ) (Abb. 19), bei den Gesunden hingegen schon ( $p = 0,01$ ) (Abb. 20).



**Abb. 19:** Verteilung der erkannten Atmung in “% der Zeit” (y-Achse) bei den Kranken in Ruhe und während der Störgeräusche (x-Achse).



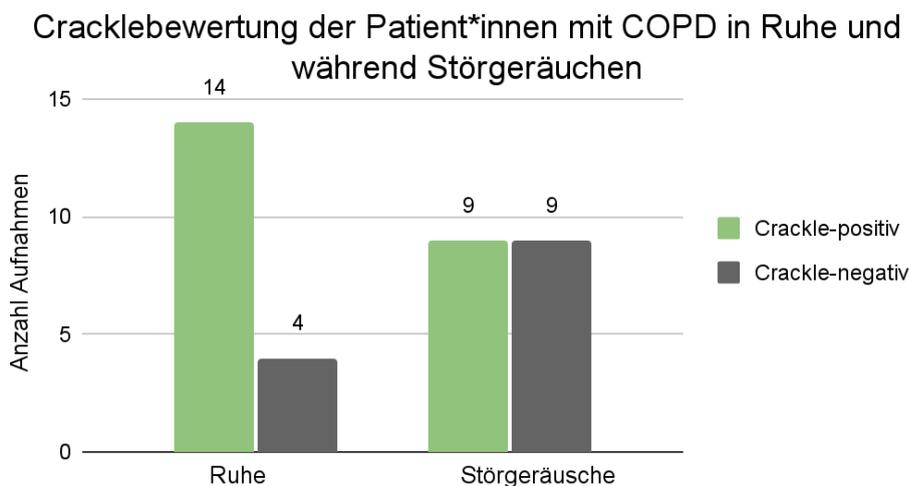
**Abb. 20:** Verteilung der erkannten Atmung in “% der Zeit” (y-Achse) bei den Gesunden in Ruhe und während der Störgeräusche (x-Achse).

### 3.4 Crackle-Erkennung in Ruhe und unter Störgeräuschen

Für die Cracklebewertung konnten 76 von 80 Aufnahmen eingeschlossen werden. Vier Tonaufnahmen wurden ausgeschlossen, da bei diesen viel Bewegung der zu messenden Person oder auffällig viele Magen-Darm-Geräusche aufgenommen wurden, wodurch mehr als die Hälfte der Epochen nicht auswertbar waren (siehe 2.7.2 Abb. 15). Die übrigen 76 Aufnahmen verteilen sich wie folgt auf die drei Gruppen: 40 Gesunde und jeweils 18 Aufnahmen bei den Patient\*innen mit COPD und LHI.

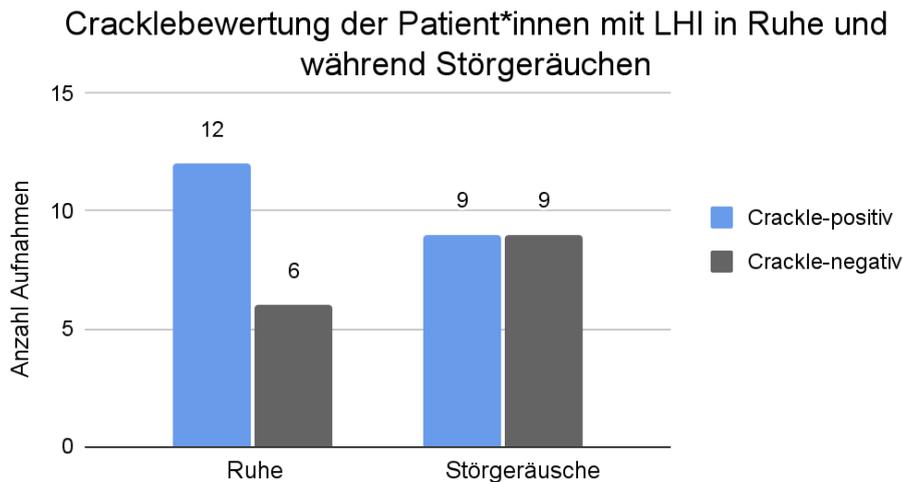
In allen drei Gruppen konnten in der Ruhephase bei mehr Aufnahmen Crackles audiovisuell erkannt werden, als während der Störgeräusche (siehe Abb. 21-23).

Bei den Patient\*innen mit COPD waren 14/18 Aufnahmen in Ruhe "Crackle-positiv", von denen 9 Aufnahmen auch während der Störgeräusche Crackles zeigten (siehe Abb. 21, grüne Balken). Bei 5 Aufnahmen konnten nur in Ruhe Crackles audiovisuell erkannt werden.



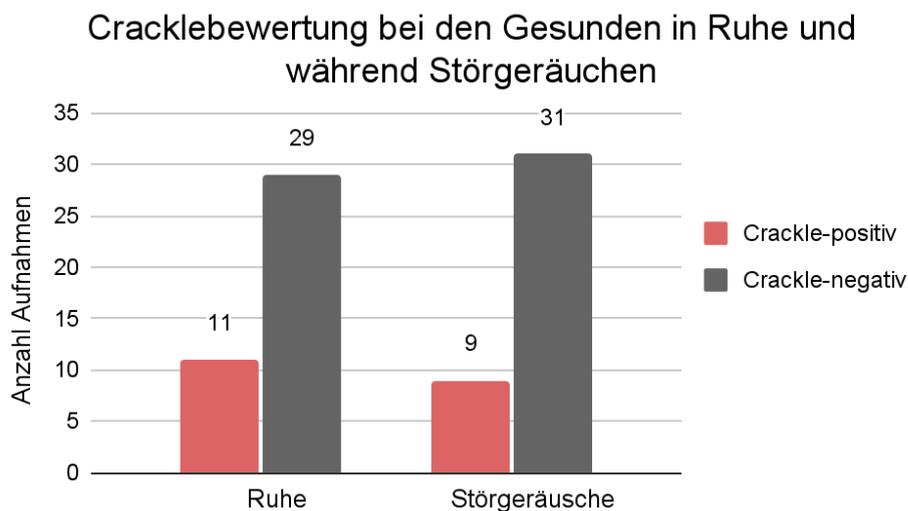
**Abb.21: Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Patient\*innen mit COPD (n=18), getrennt nach Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen**

Bei den Patient\*innen mit LHI waren 12/18 Aufnahmen in Ruhe "Crackle-positiv", von denen ebenfalls 9 Aufnahmen auch während der Störgeräusche Crackles zeigten (siehe Abb. 22, blaue Balken). Bei 3 Aufnahmen konnten nur in Ruhe Crackles audiovisuell erkannt werden.



**Abb.22:** Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Patient\*innen mit LHI (n=18), getrennt nach Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen

Bei den Gesunden waren 11/40 Aufnahmen in Ruhe "Crackle-positiv", von denen 8 Aufnahmen auch während der Störgeräusche Crackles zeigten (siehe Abb. 23, rote Balken). Bei 3 Aufnahmen konnten nur in Ruhe Crackles audiovisuell erkannt werden. Lediglich in einer Aufnahme wurden ausschließlich während der Störgeräusche Crackles erkannt, welche unter ruhigen Bedingungen nicht auftraten.



**Abb.23:** Anzahl an Aufnahmen, in welchen Crackles audiovisuell erkannt wurden bei den Gesunden (n=40), getrennt nach Ruhephase und Phase mit Störgeräuschen

Alle Aufnahmen der Patient\*innen, bei denen unter Störgeräuschen Crackles detektiert wurden, waren in Ruhe ebenfalls Crackle-positiv. Mit Ausnahme einer Aufnahme kann dies auch für die Gruppe der Gesunden gesagt werden.

### 3.5 Crackle-Indizes während der Ruhephase

76 von 80 Aufnahmen konnten in die audiovisuelle Auswertung zum Erkennen von Crackles einbezogen werden. Vier Aufnahmen wurden für die Crackle-Bewertung ausgeschlossen. Bei diesen waren auffällig viele Magen-Darm-Geräusche oder viel Bewegung der Person vorhanden, wodurch mehr als die Hälfte der Epochen nicht auswertbar waren (siehe 2.7.2 Abb. 15).

Von 40 gesunden Probanden konnten bei 11 Personen (27,5 %) Crackles detektiert werden. Bei den Personen mit COPD waren 14 von 18 Aufnahmen (77,77 %) Crackle-positiv und bei den Personen mit LHI konnten bei 12 von 18 Aufnahmen (66,66 %) Crackles erkannt werden.

Als Maß für die Crackleintensität einer Aufnahme wurde ein personengebundener Crackle-Index während der Ruhephase bestimmt. Betrachtet wurden je Aufnahme 14 Epochen à 30 Sekunden (= 7 Minuten). Anschließend wurde der Median für jede Gruppe berechnet und ist als "Crackle-Index der Gruppen" in Tabelle 10 einzusehen.

**Tab. 10: "Crackle-Index der Gruppen" und durchschnittliche Crackleintensität bei Crackle-positiven Aufnahmen der drei Gruppen COPD, LHI und Gesunde**

	<b>COPD</b>	<b>LHI</b>	<b>Gesunde</b>
<b>"Crackle-Index der Gruppen"</b> = Median aller Crackle-Indizes einer Kohorte	(n=18) 46,42	(n=18) 39,28	(n=40) 0
<b>Median der Crackle-Indizes bei Crackle-positiven Aufnahmen</b> einer Kohorte	(n=14) 60,71	(n=12) 82,14	(n=11) 35,71
<b>*Crackle-Index</b> = Summe Crackle-positiver Epochen während der Ruhephase, dividiert durch 14 Epochen			

Im Folgenden soll kurz auf die Crackleintensität der als Crackle-positiv bewerteten Aufnahmen eingegangen werden. In der Gruppe mit COPD waren 14 Aufnahmen Crackle-positiv. Der Median der Crackleintensität dieser 14 Aufnahmen lag bei 60,71 (siehe Tab. 10). In der Gruppe mit LHI betrug der Median der 12 Aufnahmen 82,14 und bei den Gesunden (11 Crackle-positiv Aufnahmen) betrug er 35,71.

Die Verteilung der Crackle-Indizes in den Kohorten mit COPD und LHI war recht homogen, wie in Abbildung 24 (orange und lila Punkte) zu sehen ist. Bei den Patient\*innen mit COPD

betrug der Median 46,42, bei den Patient\*innen mit LHI 39,28. In der Gruppe der Gesunden lag der Median der Crackle-Indizes bei 0 (siehe Abb. 24, türkise Punkte).

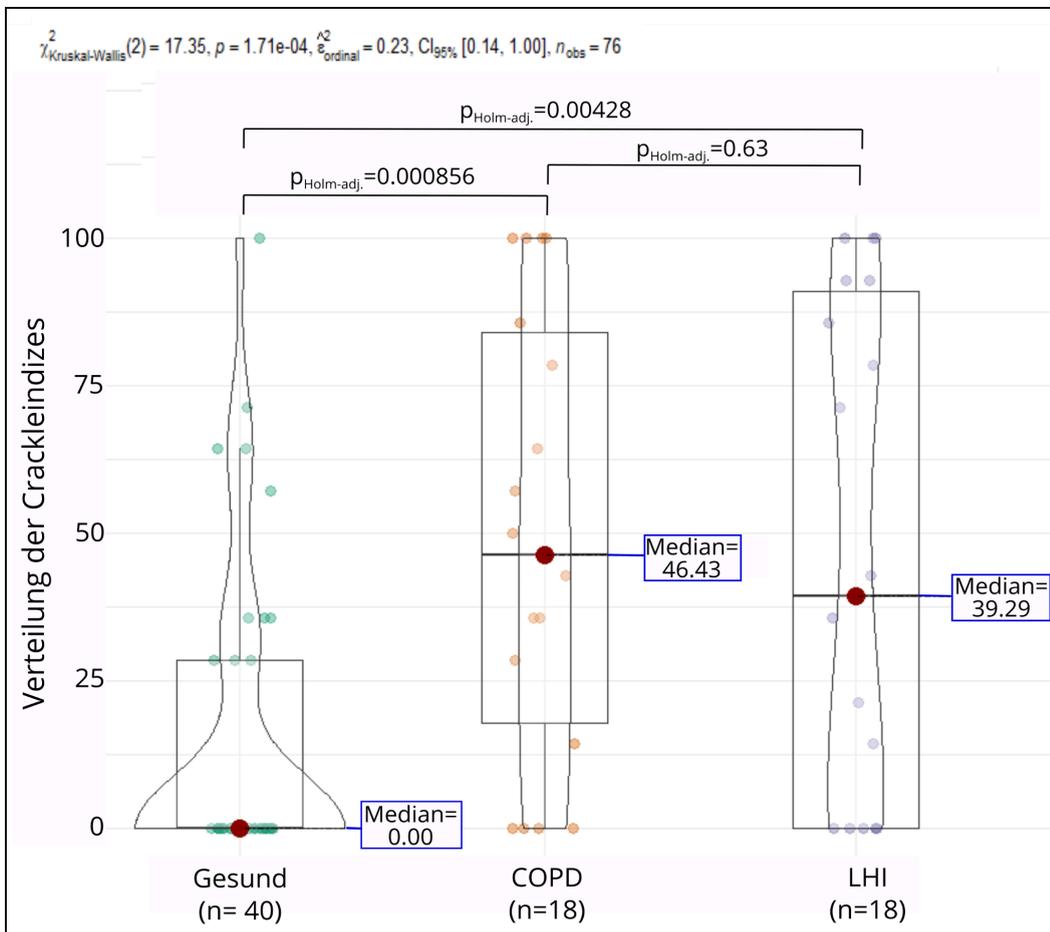
Mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests konnte gezeigt werden, dass es einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Crackle-Indizes der Gesunden und den Personen mit COPD oder LHI gibt (siehe Abb. 24).

Gesund - COPD  $p = 0,00085$

Gesund - LHI  $p = 0,0042$

Zwischen den Crackle-Indizes derer mit COPD und LHI zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied (siehe Abb. 24).

COPD - LHI  $p = 0,63$



**Abb. 24: Crackle-Indizes der Gesunden und der Personen mit COPD und LHI (x-Achse) in ihrer Verteilung (y-Achse) und der Signifikanz der Unterschiede (p-Wert) zwischen einander (eckige Klammern).**

Zusammenfassend kann für die Stichprobe von 76 Personen dieser Studie gesagt werden, dass die Gruppe der Gesunden weniger Crackle-positive Aufnahmen hatte und sich auch die Crackleintensität geringer zeigte als bei den Kranken.

Es gab mehr Crackle-positive Aufnahmen bei den Patient\*innen mit COPD (14 Aufnahmen), als bei denen mit LHI (12 Aufnahmen). Es zeigte sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich der Crackleintensität zwischen den beiden Patient\*innengruppen.

## 4 Diskussion

### 4.1 Die Methoden

#### 4.1.1 Das Studienkollektiv

Der LEOSound wird bereits seit längerem am Universitätsklinikum Marburg als Mess- und Aufnahmegerät zum nächtlichen Symptommonitoring z.B. bei Patient\*innen mit COPD eingesetzt (Krönig et al., 2017) oder zum Monitoring von möglichen Asthmasymptomen bei Kindern und Erwachsenen (Koehler et al., 2014).

Dieses Aufnahmesystem ermöglicht eine kontinuierliche, nicht-invasive und objektive Aufnahme der Atem- und Atemnebengeräusche, was gute Voraussetzungen für die audiovisuelle Auswertung darstellt. Die standardisierte Messung von Crackles über einen längeren Zeitraum und die Atemanalyse unter Störgeräuschen mittels eines Lungen Sound-Rekorders sind in Form dieser Studie so zuvor noch nicht durchgeführt worden.

Die Literaturrecherche ergab daher keine vergleichbaren Studien, auf deren Grundlage eine Fallzahlschätzung für diese Studie gemacht werden konnte. Die Entscheidung für die Wahl der Gruppengrößen der Patient\*innen  $n = 40$  und der Gesunden  $n = 40$  basierte auf Schätzung von Expert\*innen. Sie orientierte sich zugleich an der zeitlichen Machbarkeit der Studie in einem angemessenen Zeitrahmen von ca. einem Jahr und an einer akzeptablen Patient\*innenbelastung.

Eine Kontrollgruppe wurde herangezogen, um der Frage nachzugehen, ob und in welcher Intensität herz- und lungengesunde Personen ebenfalls Crackles aufweisen. Für die Gesunden wurde die Gruppengröße verdoppelt, da anzunehmen war, dass das Vorkommen von Crackles hier deutlich geringer ausfallen wird, als bei den Patient\*innen. Die Gruppe der Kranken besteht aus jeweils 20 Personen mit einer akut exazerbierten

COPD und 20 Personen mit einer akut dekompensierten LHI, wodurch Aussagen und Tendenzen in erster Annäherung möglich sein sollten. Somit ist diese Studie als Pilotstudie zu sehen und die Ergebnisse entsprechend zu bewerten.

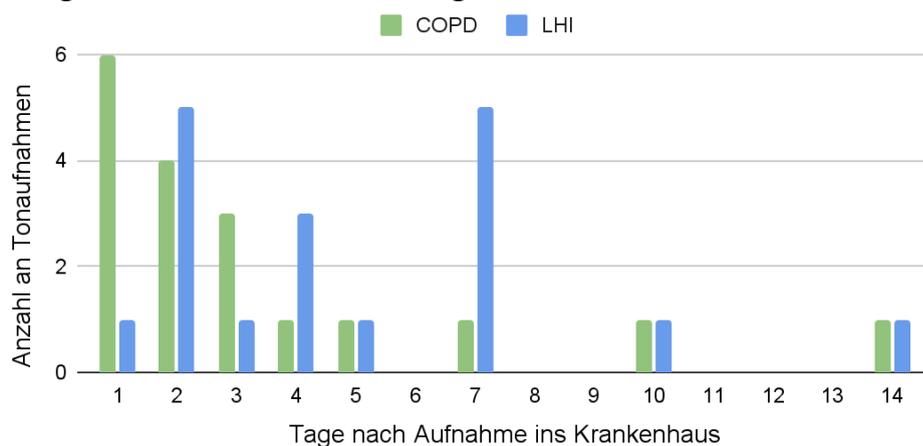
#### 4.1.2 Messung und Rekrutierung der Teilnehmenden

Während der Crackleauswertung fiel auf, dass in den ersten Minuten einiger Aufnahmen die Auswertung nicht möglich war, da die Teilnehmenden ihre Sitzpositionen veränderten, nochmals husteten oder sich räusperten. Zudem ergaben sich bei Barträgern Probleme das tracheale Mikrophon entsprechend dicht und eben anliegend auf die Haut zu kleben. Diese ist dahingehend wichtig, um Außengeräusche zu minimieren.

Durch Hautfalten bei adipösen Personen oder durch Drehen des Kopfes während der Aufnahme verschob sich die Position des trachealen Mikrofons zur Trachea, wodurch das Atemsignal zwischenzeitlich schlecht zu hören war.

In den Patient\*innengruppen dieser Studie ist eine größere Varianz bezüglich des Zeitpunktes der Tonaufnahme bezogen auf die Krankenhauseinweisung zu vermerken. So wurde die Mehrheit der Patient\*innen mit COPD in den ersten drei Tagen des Klinikaufenthaltes gemessen (siehe Abb. 25, blaue Säulen) und diejenigen mit LHI zu einem Großteil an Tag sieben oder später (siehe Abb. 25, grüne Säulen).

#### Tag der Tonaufnahme bezogen auf Krankenhausaufenthalt



**Abb. 25: Anzahl an Tagen (x-Achse), welche die Patient\*innen (y-Achse) zum Zeitpunkt der Tonaufnahme bereits im Krankenhaus verbracht haben.**

Der Median des Zeitpunktes der Tonaufnahme, bezogen auf die Krankenhauseinweisung bei Patient\*innen mit COPD liegt bei 2, bei denen mit LHI bei 4. Da von einer Veränderung der Crackleintensität im Laufe der Therapie ausgegangen werden kann, muss dieser Aspekt beim Vergleich der Crackle-Indizes der beiden Patient\*innengruppen mit beachtet werden. Die Auswertbarkeit der Aufnahmen bezüglich der Crackleintensität wurde durch die erwähnte Varianz jedoch nicht beeinflusst.

Im Unterschied zu vorherigen Studien, atmeten alle Teilnehmenden während dieser Atemaufzeichnung normal, in ihrem eigenen Rhythmus und selbstgewählter Atemtiefe. Dies erschien unter anderem daher angemessen, da sich einige Patient\*innen in stark verschlechterten Gesundheitszuständen befanden und die normale Atemarbeit für sie bereits anstrengend war. Zudem dauerte die gesamte Messung 14 Minuten, in denen eine dauerhafte tiefe In- und Expiration nicht zumutbar gewesen wäre und zu einer Hyperventilation geführt hätte. Laut Jácome et al. unterscheidet sich die Erkennungsrate von Crackles prozentual nicht, ob normal oder mit "standardisierter Atmung" geatmet wird (Jácome et al., 2018).

Aufnahmen über mehrere Minuten, wie in dieser Studie gemacht, erhöhen außerdem die Chance, Crackles zu hören und auch das Ausmaß ihrer Erscheinung besser einzuschätzen (Nikolaizik et al., 2021). Da sie nicht in jedem Atemzyklus vorkommen müssen, sind Aufnahmen von 2-3 Atemzügen oder für 10 Sekunden nicht allzu repräsentativ (Jácome et al., 2018, 1385).

## 4.2 Die Ergebnisse

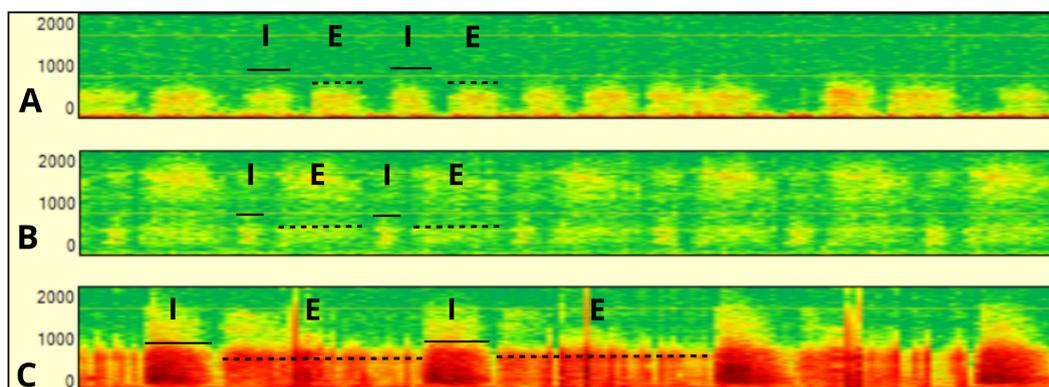
### 4.2.1 Bewertung der Atmung

Die audiovisuelle Auswertbarkeit der Atmung war im Rahmen dieser Studie bei fast allen Aufnahmen erfolgreich. Jedoch gab es wiederkehrende Ereignisse, welche der Messmethode geschuldet waren und die die Auswertung teilweise erschwerten. Probleme beim Anbringen der Mikrofone bei Bartträgern oder Hautfalten am Hals (siehe 4.1.2) seien beispielhaft zu nennen.

Die Erkennung der Atmung während der fünf Minuten mit Störgeräuschen fiel bei den Gesunden etwas schlechter aus, als bei den Kranken. So konnte bei den Probanden in 33

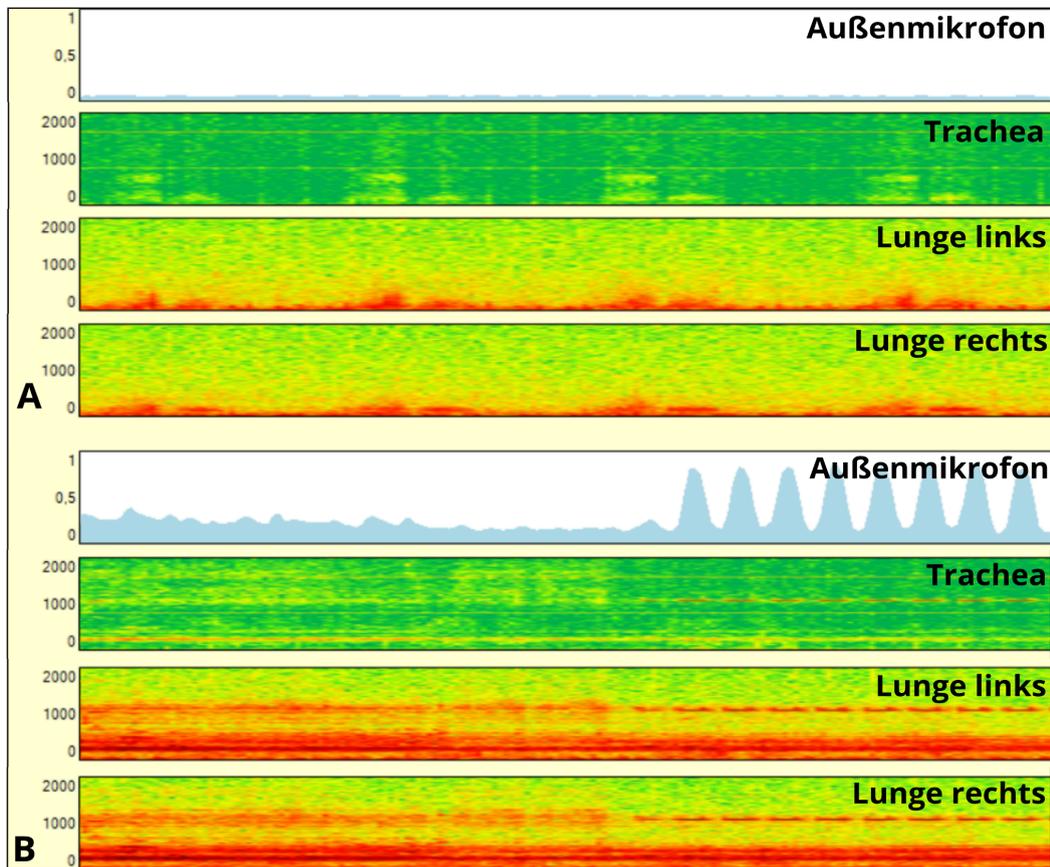
Aufnahmen (80,4 %) durchgehend die Atmung verfolgt werden, bei den Kranken waren es 36 Aufnahmen (94,73 %). Mögliche Erklärungen dafür können u.a. in der eher flachen und dadurch leisem Atemsignal bei den Gesunden liegen. Auf der anderen Seite müssen die Patient\*innen durch ihre akute gesundheitliche Verschlechterung mehr Atemarbeit leisten. Sowohl die In-, als auch die Expiration sind aktive Prozesse. Dies äußerte sich teilweise in einem lauterem Atemgeräusch ( $\varnothing$  0,1 - 0,4 Phon) als bei den Gesunden ( $\varnothing$  0,1 - 0,2 Phon), welches trotz Störgeräusche weiterhin gut zu erkennen war. Die Art der gesundheitlichen Verschlechterung - exazerbierte COPD oder dekompensierte LHI - hatte bei den Patient\*innen keinen Einfluss auf die Detektion der Atmung.

Eine weitere gewonnene Erkenntnis ist, dass die rein akustische Differenzierung von In- und Expiration bei Personen mit pathologischer, sehr flacher oder gestresster Atmung schwerer ist. Mithilfe der optischen Komponente, der spektralen Darstellung, gelingt dies allerdings sicherer. Das Zeitverhältnis von 1:2 In-, Expiration, die klare paarige Zuordnung derer und eine kleine Atempause zwischen den einzelnen Atemzyklen gehen hier verloren. Beispiele dafür sind in Abbildung 26 zu sehen: Aufnahme 007 (A) mit einer schnellen Atmung, bei der auch optisch die paarige Zuordnung schwer herzustellen ist und keine Atempause zwischen den einzelnen Zyklen besteht (AF der Epoche: 26/Minute). Aufnahme 014 (B) mit einer schnellen und sehr flachen Atmung im hohen Frequenzbereich (AF der Epoche: 28/Min). Oder Aufnahme 068 (C) mit einer kurzen, stoßartigen Inspiration und einer sehr langen Expiration. Zeitweise sind keine Pausen zwischen den einzelnen Atemzyklen zu erkennen (AF der Epoche: 7/Min).



**Abb. 26: 15 Sekunden-Ausschnitte aus den Tonaufnahmen der trachealen Spur; I = Inspiration; E = Expiration**  
**A:** Aufnahme 007 schnelle Atmung - dargestellt sind 6 Atemzyklen  
**B:** Aufnahme 014 schnelle und flache Atmung - dargestellt sind 7 Atemzyklen  
**C:** Aufnahme 068 kurze stoßartige Inspiration und lange Expiration - dargestellt sind 3 Atemzyklen

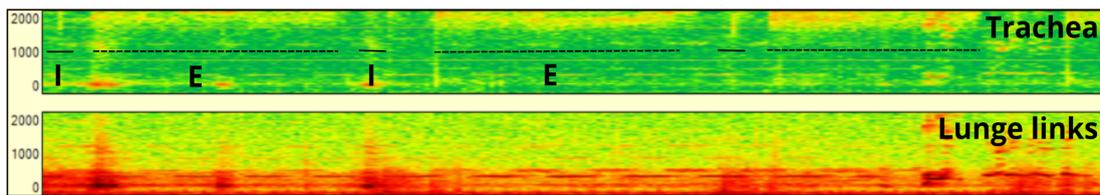
Komplexere Störgeräusche mit einem breiten Frequenzbereich erschweren die Atembewertung mehr als Geräusche mit kleinerem Frequenzspektrum. So sind vor allem Tonpassagen mit Sirenen und Fahrgeräuschen mit "kein Atemsignal erkennbar" bewertet worden (siehe Abb. 27, B).



**Abb. 27: Spektraldarstellung der Tonaufnahme 042**

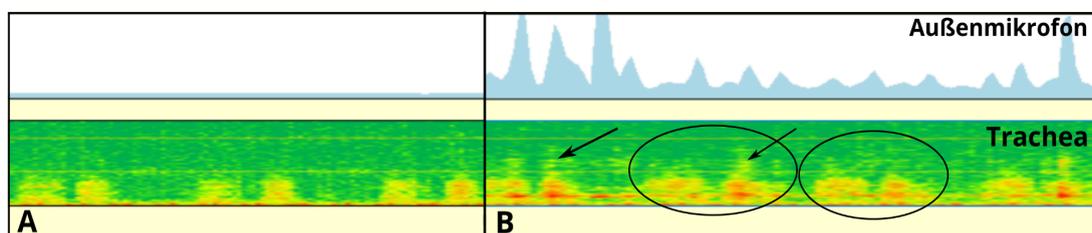
**A:** in Ruhe: Atmung ist auf allen Lungen-Kanälen zu erkennen. **B:** mit Störgeräuschen: Die Atmung ist hier weder zu hören, noch in der Spektraldarstellung zu sehen, da sie vom komplexen Störgeräusch überlagert wird.

Ein Gegenbeispiel stellt die Aufnahme 009 dar (Abb. 28, dargestellt sind drei Atemzüge). Hier kann die Atmung trotz Störgeräusche sehr gut akustisch erkannt werden, da sie in einem anderen Frequenzbereich (ca. >1700 Hz) liegt. Die Person atmet mit der Technik der Lippenbremse, welche angewendet wird, um einem Kollaps der kleinen Atemwege entgegenzuwirken. Bei jeder Ausatmung wird ein leises, hochfrequentes Pfeifen erzeugt.



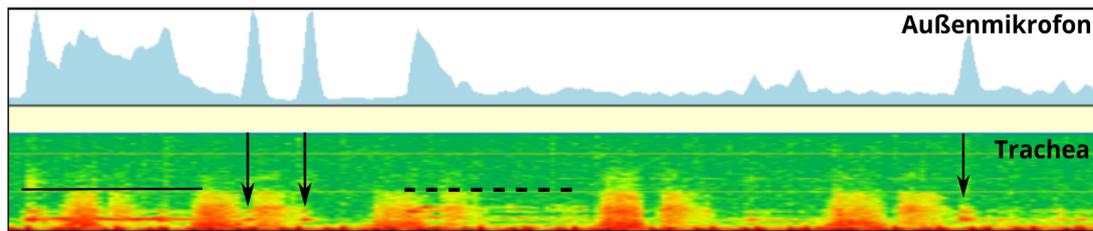
**Abb. 28: Ausschnitt aus Aufnahme 009 unter Störgeräuschen;** I = Inspiration; E = Expiration  
 Die wiederkehrenden dunkelroten Streifen auf dem Lungenkanal stellen die Sirene, die flächigen roten Areale die Fahrgeräusche dar. Diese befinden sich jeweils in einem Frequenzbereich von 0 - 500 Hz, vereinzelt bis ca. 1300 Hz. Das Atemgeräusch hingegen beinhaltet Frequenzen von 1700 Hz aufwärts, weshalb es akustisch weiterhin gut zu erkennen ist.

In den meisten Fällen stellt sich die Atmung unter Störgeräuschen wie in Abbildung 30 dar: Atem- und Störgeräusche überlagern sich hier ebenfalls, jedoch bleiben In- und Expiration weiterhin gut zu sehen und zu hören. Es fällt jedoch auf, dass während der Störgeräuschphase die normale Form der Atmung etwas verschwimmt (Abb. 29 B, Kreise) und die Intensität bestimmter Frequenzen etwas stärker (rote Färbung) und höher (Pfeile) ist, als während der Ruhephase (A). Hilfreich bei der Detektion der Atmung in solchen Fällen ist eine Tonpassage, in welcher sie gut audiovisuell dargestellt ist und vergleichend herangezogen werden kann. Dies ist in dieser Studie mit der Ruhephase gegeben.



**Abb. 29: Ausschnitt aus Aufnahme 067; A:** in Ruhe; **B:** mit Störgeräuschen  
 Zu sehen ist, dass durch die Überlagerung von Störgeräuschen die Atmung in ihrer Erscheinungsform etwas unschärfer (Kreise) und frequenzintensiver und -reicher erscheint.

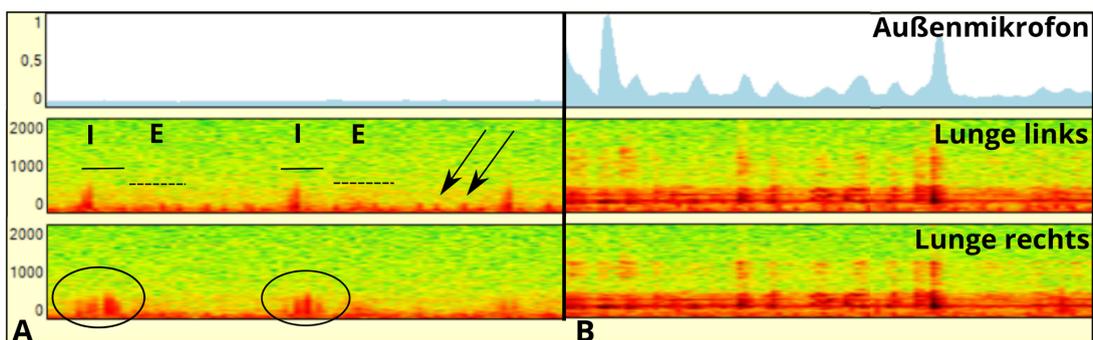
Einzelne Geräusche, wie Sprache (gestrichelte Linie), das Öffnen einer Schiebetür (schwarze Linie) oder Türknallen (schwarze Pfeile) sind in Abbildung 30 prägnant, jedoch überschatten sie nicht komplett die Atmung. Letztere Geräusche sind zwar laut (siehe blaue Pegeldarstellung), was die auditive Bewertung einschränkt, haben jedoch nur ein schmales Frequenzspektrum, wodurch die Atmung weiterhin gut visuell zu verfolgen ist.



**Abb. 30: Ausschnitt aus Aufnahme 049 unter Störgeräuschen;** Auf dem Außenmikrofon sind die Umgebungsgeräusche in der Pegeldarstellung als blaue Flächen dargestellt. Auf der trachealen Spur sind diese zeitgleich in der Frequenzdarstellung zu sehen und durch Pfeile und Linien beispielhaft hervorgehoben.

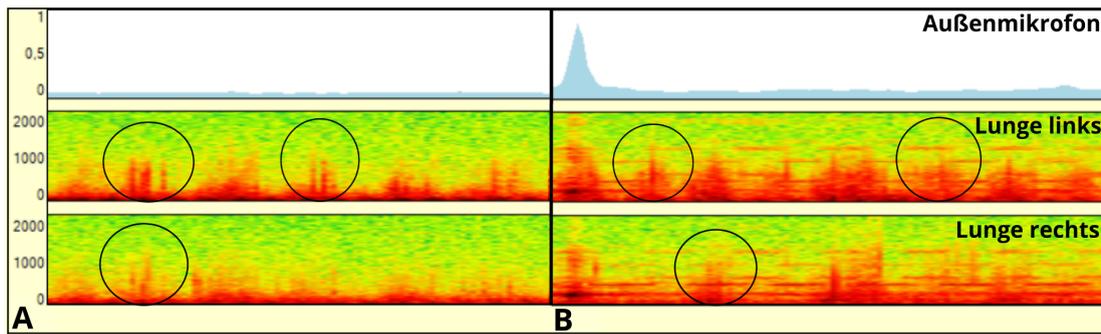
#### 4.2.2 Cracklebewertung

Bei der Detektion von Crackles ließ sich beobachten, dass niederfrequente Crackles schwerer rein akustisch zu detektieren sind, als Crackles mit höheren Frequenzen. Das lag u.a. daran, dass diese im allgemeinen Grundrauschen, dem Strömungsgeräusch der Atmung oder während der Störgeräusche "untergingen" und auch in der Spektraldarstellung nicht mehr zu sehen waren (Abb. 31 A Kreise, B).



**Abb. 31: Ausschnitt aus Aufnahme 063; A in Ruhe und B mit Störgeräuschen;** I = Inspiration; E = Expiration Im Bildausschnitt A sind mit Pfeilen die Herzaktionen, mit Kreisen die Crackles markiert.

Auf der anderen Seite konnten leise, hochfrequente Crackles manchmal nicht herausgehört, jedoch in der Spektraldarstellung, trotz Störgeräusche weiterhin verfolgt werden. Wie in Aufnahme 059 zu sehen, liegen die Cracklefrequenzen hier deutlich über dem Frequenzbereich der Störgeräusche und stechen optisch heraus (Abb. 32 B, Kreise).



**Abb. 32: Aufnahme 059; A in Ruhe; B mit Störgeräuschen, wo Crackles (Kreise) weiterhin sichtbar sind**

Entsprechend unseren Erwartungen wurden in der Gruppe der Kranken mehr Crackles erkannt als bei den Gesunden. Zwischen den Personen mit COPD und denen mit LHI gab es jedoch keine signifikanten quantitativen Unterschiede (siehe 3.5, Tab. 10; Abb. 24), was u.a. an den kleinen Gruppengrößen liegen könnte.

Aussagen über die Entwicklung der Crackleintensitäten sind im Rahmen dieser Studie jedoch nicht möglich. Unter anderem aufgrund der bereits erwähnten Varianz in den zwei Patient\*innengruppen und wegen des Zeitpunktes der Tonaufnahme bezogen auf die Krankenhauseinweisung (siehe 4.2.1). Zudem wurde jede Person nur einmalig gemessen.

In zurückliegenden Studien wurden Crackles bei gesunden Probanden vereinzelt betrachtet, jedoch nicht bei normaler Atmung, sondern meist während einer tiefen In- und Expiration und nur für wenige Atemzüge (Aviles-Solis et al., 2019; Jácome et al., 2018; Workum et al., 1982).

Die in der Tromsö-Studie (Aviles-Solis et al., 2019) erhaltenen Ergebnisse zeigten, dass die Häufigkeit von Crackles u.a. mit dem Alter, einem  $FEV1 < LLN$ , einer verminderten Sauerstoffsättigung ( $SpO_2 \geq 95\%$ ) und mit einem aktuellen / ehemaligen Nikotinkonsum zunimmt. Diese Ergebnisse können in der vorliegenden Studie nur bedingt reproduziert werden. Bei Aviles-Solis et al. wurde zudem eine Prävalenz für Crackles von 13,2%, in dieser Studie von 48,68% berechnet. Dieser Unterschied kann u.a. darin begründet sein, dass in dieser Studie für die Detektion neben dem Hören auch eine visuelle Darstellung zur Beurteilung genutzt werden konnte (Aviles-Solis et al., 2020). Zudem sind die Studienkollektive sehr verschieden. In der vorliegenden Studie wurden z.B. akut erkrankte Personen gemessen, was in der Tromsö-Studie nicht der Fall war und somit die Prävalenzen nachvollziehbar höher liegen.

### 4.2.3 Crackle-Erkennung in Ruhe und während der Störgeräusche

Die der Auswahl der Patient\*innen zu Grunde liegende Annahme war, dass durch die akute Exazerbation / Dekompensation die Personen die überwiegende Messzeit cracklen würden, als Zeichen der gesundheitlichen Verschlechterung (Epler et al., 1978; Koehler & Hildebrandt, 2017; Nikolaizik et al., 2021). Schlussfolgernd sollte davon ausgegangen werden, dass während der Aufnahmezeit mit Störgeräuschen Crackles ebenfalls die ganze Zeit vorhanden sein werden. Dieses Bild zeigte sich jedoch nicht. So gab es unter den Patient\*innen mit COPD vier Aufnahmen und unter denen mit LHI sechs Aufnahmen, bei denen bereits in Ruhe keine Crackles audiovisuell zu erkennen waren.

Da Crackles trotz akuter gesundheitlicher Verschlechterung nicht die überwiegende Zeit auftraten, ist ebenfalls unsicher, in wiefern eine Aufnahme, die in der Störgeräuschphase als "Crackle-negativ" bewertet wurde, tatsächlich keine Atemnebengeräusche enthält. Dies ist bei fünf Aufnahmen in der Gruppe mit COPD und bei drei Aufnahmen in der Gruppe mit LHI der Fall. Obwohl die Ruhephase als "Crackle-positiv" bewertet wurde, konnten während der Störgeräusche keine Crackles detektiert werden. Es kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob diese aufgrund der lauten Umgebungsgeräusche im LEOSound nicht zu erkennen waren oder aber ob die Person während der Störgeräuschphase tatsächlich keine Crackles hatte.

Die gewählte Methodik und der Ablauf der Tonaufzeichnungen ermöglichen es nicht, die Forschungsfrage 1 vollständig zu beantworten. Ein Vergleich der Crackledetektion in Ruhe mit der Detektion während der Störgeräusche, wie bei der Bewertung der Atmung erfolgt (4.2.1), ist methodisch nicht möglich.

Es kann jedoch gesagt werden, dass je mehr "Crackle-positiv" Epochen es in einer Aufnahme in Ruhe gab, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, diese auch während der Störgeräusche zu hören oder zu sehen. Ab 9/14 Crackle-positiven Epochen in Ruhe (= Crackles in 64% der betrachteten Zeit) konnten in dieser Studie stets Crackles während der Störgeräuschphase audiovisuell erkannt werden.

### 4.2.4 Ausblick

Im Rahmen dieser Studie ist eine Aussage über die Verteilung und die Entwicklung der Crackle-Indizes der Patient\*innen nicht möglich. Es ist jeweils nur eine Messung je Person und Zeitpunkt vorgenommen worden, wodurch eine individuelle Entwicklungsrichtung

nicht abgeschätzt werden kann. In zukünftigen Studien wäre zu beachten, dass zum einen größere Stichproben gewählt und zum anderen ähnliche Personenzahlen in festgelegten Zeiträumen (z.B. Tag 1-3, Tag 5-7, Tag 10-x nach akuter Dekompensation/Exazerbation) aufgenommen werden, um eine Aussage über die krankheitsspezifische Entwicklung der Crackleintensität machen zu können.

Wie bereits erwähnt, besteht eine große Varianz bezüglich des Zeitpunktes der Tonaufnahmen bezogen auf den Krankenhausaufenthalt, beziehungsweise den Beginn der akuten Dekompensation/Exazerbation der Patient\*innen. Wie stark die Wahl des Aufnahmetages die Ausprägung der Crackle-Indizes beeinflusst, ist noch unklar und kann in folgenden Studien, mit oben genannten Vorschlägen, genauer untersucht werden.

Des Weiteren fiel während der Crackleauswertung auf, dass in den ersten Minuten einiger Aufnahmen die Auswertung nicht möglich war, da die Teilnehmenden ihre Sitzpositionen nochmals veränderten, husteten oder sich räusperten. Mit einer einminütigen Pufferzeit zu anfangs der Tonaufnahmen könnte dies umgangen werden und wäre bei kommenden Studien ratsam.

Zur Beantwortung von Forschungsfrage drei fehlte ein Verfahren, um sicherzustellen, ob Crackles tatsächlich während der Störgeräusche auftraten oder nicht. Um dies abzusichern, könnte in zukünftigen Studien eine Ärztin/ein Arzt während der Störgeräuschphase die Teilnehmenden parallel abhören, um in Echtzeit jede Epoche bezüglich des Cracklevorkommens bewerten zu können. Fraglich ist, ob die jeweilige Testperson in diesem Setting auf gleiche Weise atmet, wie in der Ruhephase.

Ein anderes Vorgehen wäre, die Störgeräusche als separate Tonspur nachträglich über die Aufnahme in Ruhe zu legen, anstatt diese im selben Raum abzuspielen. Die Störgeräusche haben jedoch Einfluss auf die Atmung der Teilnehmenden gezeigt. So war zu beobachten, dass einige Personen ihren Atemrhythmus an den der Sirenen anpassten oder kurz inne hielten, um den Geräuschen zu lauschen. Im Rahmen einer Pilotstudie wie dieser wäre jenes Vorgehen eine Alternative gewesen, um erste Erkenntnisse zur Auswertung zu gewinnen. Allerdings lag der Fragestellung ein praktischer Anwendungsfall zu Grunde, weshalb das Aufnahme-Setting so real wie möglich gewählt wurde. Es ist davon auszugehen, dass es während eines Transportes im RTW ebenfalls auditive und zusätzlich optische und taktische Reize geben wird, die Einfluss auf die Person und somit indirekt auf die Messung haben werden. Bei einer Überlagerung der Tonspuren wäre dies nicht zu beobachten gewesen.

# 5 Zusammenfassung

## Einleitung

Im Gesundheitswesen besteht das Interesse ein Gerät zum Screening von Atem- und Atemnebengeräuschen zu entwickeln, welches bereits im Rettungswagen zur Differenzierung einer akut dekompensierten LHI und einer akut exazerbierten COPD eingesetzt werden kann. Im klinischen Setting wird zum Therapiemonitoring von Patient\*innen mit chronischen oder akuten Lungenerkrankungen bereits der LEOSound, ein lungenspezifisches Aufnahmegerät, eingesetzt. Inwiefern bestimmte Frequenzbereiche und Lautstärkepegel die Aufnahmen des LEOSound und deren Auswertbarkeit einschränken, ist bisher noch nicht untersucht worden und wird im ersten Teil dieser Arbeit betrachtet. Neben der Atmung können auch Atemnebengeräusche aufgezeichnet und teilweise automatisch analysiert werden. Für Crackles hat sich jedoch noch keine Software durchgesetzt, weshalb Aufzeichnungen weiterhin audiovisuell ausgewertet werden. Wie stark Patient\*innen mit akut exazerbierter COPD oder dekompensierter LHI cracklen und ob diese nur bei Kranken vorkommen, ist bisher nur wenig untersucht worden. Im zweiten Teil der Arbeit wird ein Crackle-Index als quantitatives Merkmal für die Cracklehäufigkeit bei diesen Patient\*innen und Gesunden berechnet und miteinander verglichen.

## Material und Methoden

Die 14-minütigen Aufnahmen erfolgten mit dem LEOSound, unterteilt in eine Ruhephase und eine Phase mit Störgeräuschen, die im Hintergrund abgespielt wurden. Für die Detektion der Atem- und Atemnebengeräuschen lag der Fokus darauf, ob das zu untersuchende Geräusch in jeder Epoche (30 Sekunden) zu hören und/oder zu sehen war. Konnte ein Atemsignal oder konnten Crackles in  $\geq 50\%$  einer Epoche erkannt werden, wurde diese als positiv bewertet und getrennt nach Ruhe und Störgeräuschen aufsummiert. Für die Berechnung des Crackle-Indexes, als Maß für die Crackleintensität einer Aufnahme, wurde nur die Ruhephase herangezogen. Konnten in  $\geq 50\%$  der betrachteten Epoche Crackles audiovisuell erkannt werden, so wurde diese Epoche als positiv bewertet. Die Summe aller Crackle-positiven Epochen einer Aufnahme, dividiert durch 14 Epochen, ergab den "Crackle-Index".

## Ergebnisse

Die Detektion der Atmung in Ruhe war bei allen Teilnehmenden die gesamte Zeit möglich. Während der Störgeräusche lag die Detektion bei 18/19 Aufnahmen bei den Patient\*innen weiterhin bei 100%. In der Gruppe der Gesunden konnte die Atmung bei 33/41 Aufnahmen durchweg erkannt werden. Mit Hilfe des Wilcoxon-Tests konnte gezeigt werden, dass es keinen signifikanten Unterschied bei der Atemdetektion der Kranken (alle Patient\*innen zusammen) in Ruhe versus Störgeräusche gibt ( $p = 0,37$ ), bei den Gesunden hingegen schon ( $p = 0,01$ ). Crackles konnten während der Ruhephase bei den Gesunden in 11/40 Aufnahmen, bei den Patient\*innen mit COPD in 14/18 und bei denen mit LHI in 12/18 Aufnahmen erkannt werden. Während der Störgeräusche gab es in allen Gruppen weniger Crackle-positive Aufnahmen (Gesund: 9/40; COPD: 9/18; LHI: 9/18). Bezüglich der Crackleintensität konnte mit Hilfe des Kruskal-Wallis-Tests gezeigt werden, dass es jeweils einen statistisch relevanten Unterschied zwischen den Crackle-Indizes der Gesunden und denen der Patient\*innen mit COPD ( $p = 0,00085$ ) und LHI ( $p = 0,0042$ ) gibt. Die Crackle-Indizes der Patient\*innen zeigten jedoch keinen signifikanten Unterschied zueinander ( $p = 0,63$ ).

## Diskussion

Die Erkennung der Atmung war während der Störgeräuschphase schlechter, verglichen mit der Ruhephase. Die Bewertung der Atmung wurde vor allem von lauten und komplexen Geräuschen mit einem großen Frequenzspektrum beeinträchtigt. Einzelne Störelemente, wie das Piepen der Überwachungsgeräte oder ein Türknallen, schränkten meist nur den auditiven Teil ein und die Atmung konnte weiterhin visuell verfolgt werden. Bei der Cracklebewertung fiel auf, dass vorwiegend niederfrequente Crackles schwerer detektiert wurden als hochfrequente Crackles. Erstere gingen im Grundrauschen oder den Strömungsgeräuschen der Atmung unter und waren in der Spektraldarstellung schwerer zu erkennen. Durch die Kombination aus visueller Darstellung und dem Hören verbesserte sich die Erkennungsrate sowohl für Crackles, als auch für die Atmung. Da sich das Crackleverhalten der akut erkrankten Patient\*innen weniger ausgeprägt zeigte als angenommen, konnte kein direkter Vergleich der Detektion zwischen Ruhe- und Störgeräuschphase erfolgen. Bei Aufnahmen, die während der Störgeräusche als „Crackle-negativ“ bewertet wurden, kann nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Person keine Crackles hat oder ob die Crackles, aufgrund der Störgeräusche, im LEOSound nicht erkannt werden konnten.

## 6 Abstract

### Introduction

In the healthcare industry, there is interest in developing a device for screening normal and adventitious breath sounds that can already be used in the ambulance to differentiate between acute decompensated heart failure with reduced ejection fraction (HFrEF) and acute exacerbated chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In the clinical setting, LEOSound, a lung-specific recording device, is already used for therapy monitoring of patients with chronic or acute lung diseases. The extent to which certain frequency ranges and volume levels limit the LEOSound recordings and their evaluability has not yet been investigated and will be considered in the first part of this thesis. In addition to normal breath sounds, adventitious breath sounds can also be recorded and partially analyzed automatically. However, no software has yet become established for crackles, which is why recordings continue to be evaluated audiovisually. The prevalence and occurrence of crackles in patients with acute exacerbated COPD or decompensated HFrEF, and whether this occurs only in sick patients, has been poorly investigated so far. In the second part of this work, a crackle index is calculated as a quantitative characteristic of crackle frequency and is compared between patients and healthy individuals.

### Materials and Methods

The 14-minute recordings were made using the LEOSound device, divided into a silent phase and a phase with background noise during the recordings. For the detection of normal and adventitious breath sounds, the focus was on whether the sound could be heard and/or seen in each epoch (30 seconds). If a breathing signal or crackles could be detected in  $\geq 50\%$  of an epoch, it was considered positive and summed separately for the "silent phase" and "noisy phase". For the calculation of the crackle index, as a measure of the crackle intensity of a recording, only the quiet phase was used. If crackles were audiovisually detected in  $\geq 50\%$  of an analyzed epoch, that epoch was considered crackle-positive. The sum of all crackle-positive epochs of a recording divided by 14 epochs resulted in the "crackle index".

## Results

The detection of respiration in the silent phase was possible for all participants the entire time. During background noise, detection remained at 100% for 18/19 recordings within the patients groups. In the "healthy group", respiration could be consistently detected in 33/41 recordings. Using the Wilcoxon-test, it was shown that there was no significant difference in respiration detection within the patients (all patients combined) at "silent phase" versus "noisy phase" ( $p = 0.37$ ). On the contrary, in the healthy group there was a significant difference ( $p = 0.01$ ).

Crackles could be detected during the "silent phase" in 11/40 recordings in the healthy participants, in 14/18 in the patients with COPD and in 12/18 in those with HFrEF. During noise, there were fewer crackle-positive recordings in all groups (Healthy: 9/40; COPD: 9/18; HFrEF: 9/18). Regarding the crackle intensity, the Kruskal-Wallis-test showed that there was a statistically relevant difference between the crackle indices of the healthy subjects and those of the patients with COPD ( $p = 0.00085$ ) and HFrEF ( $p = 0.0042$ ). However, the crackle indices of the patients did not show a significant difference between themselves ( $p = 0.63$ ).

## Discussion

The detection of breathing during the noisy phase was poorer compared to the silent phase. Respiratory assessment was mainly affected by loud and complex noises with a wide frequency spectrum. Single noise elements, such as the beeping of monitoring devices or a door slam, mostly only limited the auditory part and breathing could still be followed visually. In the crackle evaluation, it was noticeable that predominantly low-frequency crackles were more difficult to detect than high-frequency crackles. The former got masked by the background noise or flow noise of the respiration and were more difficult to detect in the spectral representation. The combination of visual representation and listening improved the detection rate for both crackles and respiration. Since the crackle behavior of the acutely ill patients was less pronounced than expected, no direct comparison of detection between the silent and noisy phases could be made. In the case of recordings that were rated as "crackle-negative" during the noisy phase, it cannot be said with certainty whether the person has no crackles or whether the crackles simply could not be detected in the LEOSound due to the noise.

## 7 Literaturverzeichnis

- Arastéh, K. (2018). *Duale Reihe Innere Medizin* (4. ed.). Georg Thieme Verlag.  
110.1055/b-005-145255
- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde (DGPPN), Deutsche Gesellschaft für Suchtforschung und Suchttherapie (DG-Sucht), Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI), Medizinische Fakultät Mannheim, Universität Heidelberg, & Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universität Tübingen (UKPP). (2021, 03). *S3-Leitlinie "Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung"*. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Register Nr. 076-006.
- Arrigo, M., Huber, L. C., Winnik, S., Mikulicic, F., Guidetti, F., Frank, M., Flammer<sup>1</sup>, A. J., & Ruschitzka, F. (2019, 11). Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Cardiac Failure Review*, 140-146. 10.15420/cfr.2019.15.2
- Aschauer, S., Zotter-Tufaro, C., Duca, F., Kammerlander, A., Dalos, D., Mascherbauer, J., & Bonderman, D. (2017, 02). Modes of death in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *International Journal of Cardiology*, 422-426. 10.1016/j.ijcard.2016.11.154
- Aviles-Solis, J.C., Jácome, C., Davidsen, A., Einarsen, R., Vanbelle, S., Pasterkamp, H., & Melbye, H. (2019, 09). Prevalence and clinical associations of wheezes and crackles in the general population: the Tromsø study. *BMC Pulmonary Medicine*, 19. 10.1186/s12890-019-0928-1
- Aviles-Solis, J.C., Storrø, I., Vanbelle, S., & Melbye, H. (2020, 05). The use of spectrograms improves the classification of wheezes and crackles in an educational setting. *Scientific Reports*, 10. 10.1038/s41598-020-65354-w
- Barnes, P.J., Shapiro, S.D., & Pauwels, R.A. (2003). Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*, 22, 672-688. 10.1183/09031936.03.00040703
- Bhatt, D.L., Szarek, M., Steg, P.G., Cannon, C.P., Leiter, L.A., McGuire, D.K., Lewis, J.B., Riddle, M.C., Voors, A.A., Metra, M., Lund, L.H., Komajda, M., Testani, J.M., Wilcox, C.S., Ponikowski, P., Lopes, R.D., Verma, S., Lapuerta, P., & Pitt, B. (2021, 01). Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 384, 117-128. 10.1056/NEJMoa2030183
- Brandes, R., Lang, F., & Schmidt, R. F. (Eds.). (2019). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (32. ed.). Springer Berlin Heidelberg. 10.1007/978-3-662-56468-4
- Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), & Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft (AWMF). (2021). *Nationale Versorgungsleitlinie COPD - Teilpublikation der Langfassung. 2.Auflage, Version1*, 110. 10.6101/AZQ/000477
- Caraballo, C., Desai, N. R., Mulder, H., Alhanti, B., Wilson, P., Fiuzat, M., Felker, G. M., Pina, I. L., O'Connor, C. M., Lindenfeld, J., Januzzi, J. L., Cohen, L. S., & Ahmad, T. (2019, 12).

- Clinical Implications of the New York Heart Association Classification. *Journal of the American Heart Association*, 8. 10.1161/JAHA.119.014240
- Celli, B. R., Cote, C. G., Marin, J. M., Casanova, C., Montes de Oca, M., Mendez, R. A., Pinto Plata, V., & Cabral, H. J. (2004, 04). The Body-Mass Index, Airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise Capacity Index in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *The New England Journal Of Medicine*, 10, 1005-1012. 10.1056/NEJMoa021322
- Chamberlain, D., Kodgule, R., Ganelin, D., Miglani, V., & Fletcher, R. R. (2016, 08). Application of Semi-Supervised Deep Learning to Lung Sound Analysis. 2016 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), 804-807. 10.1109/EMBC.2016.7590823
- Criée, C.-P., Baur, X., Berdel, D., Bösch, D., Gappa, M., Haidl, P., Husemann, K., Jörres, R. A., Kabitz, H.-J., Kardos, P., Köhler, D., Magnussen, H., Merget, R., Mitfessel, H., Nowak, D., Ochmann, U., Schürmann, W., Smith, H.-J., Sorichter, S., ... Worth, H. (2015, 03). Leitlinie zur Spirometrie: Leitlinie der Deutschen Atemwegsliga, der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. *Pneumologie*, 69, 147-64. 10.1055/s-0034-1391345
- Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK), & European Society of Cardiology (ESC). (2022). Akute und chronische Herzinsuffizienz: Version 2021. Boerm Bruckmeier. Empfehlungen der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut 2022 (4th ed.). (2022, Januar). *Epid Bull.* 10.25646/9285.2
- Epler, G.R., Carrington, C.B., & Gaensler, E.A. (1978, 03). Crackles (rales) in the interstitial pulmonary diseases. *Chest*, 73, 333-9. 10.1378/chest.73.3.333
- Feltner, C., Jones, C. D., Cené, C. W., Zheng, Z.-J., Sueta, C. A., Coker-Schwimmer, E. J.L., Arvaniti, M., Lohr, K. N., Middleton, J. C., & Jonas, D. E. (2014, 06). Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Anal of international Medicine*, 160, 774-84. 10.7326/M14-0083
- Gentry, S., & Gentry, B. (2017, 04). Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Diagnosis and Management. *American Family Physician*, 7, 433-441.
- Gerber, Y., Weston, S. A., Redfield, M. M., Chamberlain, A. M., Manemann, S. M., Jiang, R., Killian, J. M., & Roger, V. L. (2015, 06). A Contemporary Appraisal of the Heart Failure Epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000-2010. *JAMA international Medicine*, 996-1004. 10.1001/jamainternmed.2015.0924
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. (2023). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2023 Report). 1-205.  
file:///Users/Resies/Downloads/GOLD-2023-ver-1.3-17Feb2023\_WMV.pdf
- Heinen + Löwenstein Medizin-Elektronik GmbH. (2016, 07). Gebrauchsanweisung LEOSound (LSM2\_2.13.1\_Manual\_de\_160728 ed.).
- Hogg, J. C., Chu, F., Utokaparch, S., Woods, R., Elliott, W. M., Buzatu, L., Cherniack, R. M., Rodgers, R. M., Sciruba, F. C., Coxson, H. O., & Paré, P. D. (2004, 6). The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine*, 26, 2645-2653. 10.1056/NEJMoa032158

- Jácome, C., Aviles-Solis, J. C., Myrnes Uhre, Å., Pasterkamp, H., & Melbye, H. (2018, 11). Adventitious and Normal Lung Sounds in the General Population: Comparison of Standardized and Spontaneous Breathing. *Respiratory care*, 63, 1379-1387. 10.4187/respcare.06121
- Ko, F. W., Chan, K. P., Hui, D. S., Goddard, J. R., Shawn, J. G., Reid, D. W., & Yang, I. A. (2016, 03). Acute exacerbation of COPD. *Respirology*, 7, 1152-65. 10.1111/resp.12780
- Koehler, U., Brandenburg, U., Weissflog, A., Sohrabi, K., & Groß, V. (2014, 04). LEOSound, an innovative procedure for acoustic long-term monitoring of asthma symptoms (wheezing and coughing) in children and adults. *Pneumologie*, 68, 277-281. 10.1055/s-0034-1365156
- Koehler, U., & Hildebrandt, O. (2017). Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen - akustische Langzeitregistrierung und -analyse. Uni-Med Verlag AG.
- Krönig, J., Hildebrandt, O., Weissflog, A., Cassel, W., Gross, V., Sohrabi, K., Fischer, P., & Koehler, U. (2017, 07). Long-term Recording of Night-Time Respiratory Symptoms in Patients with Stable COPD II-IV. *Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 14(5), 498-503. 10.1080/15412555.2017.1338681
- Lang, R. M., Badano, L. P., Mor-Avi, V., & Afzal, J. (2015). Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging (3rd ed., Vol. 16). *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 10.1093/ehjci/jev014
- Maruf, S. O., Azhar, M. U., Khawaja, S. G., & Akram, M. U. (2015, 12). Crackle Separation and Classification from Normal Respiratory Sounds Using Gaussian Mixture Model. 015 IEEE 10th International Conference on Industrial and Information Systems (ICIIS), 267-271. 10.1109/ICIINFS.2015.7399022.
- McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiene, J., Chioncel, O., Cleland, J. G.F., Coats, A. J.S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., & Heymans, S. (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 42, 3599-3726. 10.1093/eurheartj/ehab368
- McMurray, J. J.V., Packer, M., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., & Zile, M. R. (2014, 11). Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 371, 993-1004. 10.1056/NEJMoa1409077
- Melbye, H., Aviles Solis, J. C., Jácome, C., & Pasterkamp, H. (2021, Februar 5). Inspiratory crackles - early and late - revisited: identifying COPD by crackle characteristics. *BMJ Open Respiratory Research*, 8. 10.1136/bmjresp-2020-000852
- Mendes, L., Vogiatzis, I. M., Perantoni, E., Kaimakamis, E., Chouvarda, I., Maglaveras, N., Henriques, J., Carvalho, P., & Paiva, R. P. (2016, 08). Detection of crackle events using a multi-feature approach. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.*, 3679-3683. 10.1109/EMBC.2016.7591526
- Miravittles, M., Ferrer, M., Pont, A., Zalacain, R., Alvarez-Sala, J.L., Masa, F., Vereza, H., Murio, C., Ros, F., & Vidal, R. (2003, 12). Effect of exacerbations on quality of life in patients

- with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*, 59, 387–395. 10.1136/thx.2003.008730
- Murphy, R. L.H., Vyshedskiy, A., Power-Charnitsky, V.-A., Bana, D. S., Marinelli, P. M., Wong-Tse, A., & Paciej, R. (2004, 12). Automated Lung Sound Analysis in Patients With Pneumonia. *Respiratory care*, 49, 1490-1497.
- Murphy Jr, R. L., Holford, S. K., & Knowler, W. C. (1977). Visual lung-sound characterization by time-expanded wave-form analysis. *The New England Journal of Medicine*, 17, 968 - 971. 10.1056/NEJM197704282961704
- Nikolaizik, W., Wuensch, L., Bauck, M., Gross, V., Sohrabi, K., Weissflog, A., Hildebrandt, O., Koehler, U., & Weber, S. (2021, 11). Pilot study on nocturnal monitoring of crackles in children with pneumonia. *ERJ open Research*, 7, 00284-2021. 10.1183/23120541.00284-2021
- Packer, M., Anker, S.D., Butler, J., Filippatos, G., Pocock, S.J., Carson, P., Januzzi, J., Verma, S., Tsutsui, H., Brueckmann, M., Jamal, W., Kimura, K., Schnee, J., Zeller, C., Cotton, D., Bocchi, E., Böhm, M., Choi, D.-J., Chopra, V., ... Zannad, F. (2020, 10). Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 383, 1413-1424. 10.1056/NEJMoa2022190M
- Packer, M., McMurray, J. J.V., Desai, A. S., Gong, J., Lefkowitz, M. P., Rizkala, A. R., Rouleau, J. L., Shi, V. C., Solomon, S. D., Swedberg, K., Zile, M., Andersen, K., Arango, J. L., Arnold, J. M., Böhlhávek, J., Böhm, M., Boytsov, S., Burgess, L. J., Cabrera, W., ... Ching-Chiew Wong, R. (2015, 01). Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibition Compared With Enalapril on the Risk of Clinical Progression in Surviving Patients With Heart Failure. *Circulation*, 131, 54–61. 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013748
- Pasterkamp, H., Brand, P. L.P., Everard, M., Melbeye, H., & Priftis, K. N. (2016, März). Towards the standardisation of lung sound nomenclature. *The European respiratory journal*, 47, 724 - 732. 10.1183/13993003.01132-2015
- Piirilä, P., & Sovijärvi, A.R.A. (1995). Crackles: recording, analysis and clinical significance. *European Respiratory Journals*, 8, 2139-2148. 10.1183/09031936.95.08122139
- Quanjer, P. H., Stanojevic, S., Cole, T. J., Baur, X., Hall, G. L., Culver, B. H., Enright, P. L., Hankinson, J. L., Ip, M. S.M., Zheng, J., Stocks, J., & ERS Global Lung Function Initiative. (2012, 12). Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *European Respiratory Journal*, 40, 1324-1343. 10.1183/09031936.00080312
- Sapey, E., Bafadhel, M., Bolton, C. E., Wilkinson, T., Hurst, J. R., & Quint, J. K. (2019, 07). Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present. *Thorax*, 74, 898–905. 10.1136/thoraxjnl-2018-213035
- Schmidt, R. F., Lang, F., & Heckmann, M. (2005). *Physiologie des Menschen: mit Pathophysiologie* (29th ed.). Springer.
- Silbernagl, S., Pape, H.-C., Kurtz, A., Gekle, M., Paschke, R., Meßlinger, K., Ehmke, H., Gödecke, A., Meuth, S. G., Brenner (†), B., Draguhn, A., Singer, D., Göbel, K., Walzog, B., Luhmann, H. J., Köhl, M., Kraft, T., Mairböurl, H., Münte, T., ... Oberleithner, H. (2019). *Physiologie* (9. ed.). Georg Thieme Verlag. 10.1055/b-006-163285

- Sovijärvi, A. R. A., Malmberg, L.P., Charbonneau, G., Vanderschoot, J., Dalmaso, F., Sacco, C., Rossi, M., & Earis, J. E. (2000). Characteristics of breath sounds and adventitious respiratory sounds. *European Respiratory Review*, 10, 591-596.
- Speranza, C. G., & Moraes, R. (2018, 11). Instantaneous frequency based index to characterize respiratory crackles. *Computers in Biology and Medicine*, 102, 21-29. 10.1016/j.combiomed.2018.09.007
- Tavazzi, L., Senni, M., Oliva, F., Mortara, A., Di Lenarda, A., Chinaglia, A., Cacciatore, G., Gorini, M., Metra, M., & Maggioni, A. P. (2013, 05). Multicenter prospective observational study on acute and chronic heart failure: one-year follow-up results of IN-HF (Italian Network on Heart Failure) outcome registry. *Circulation. Heart Failure*, 473-81. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000161
- UZH - Methodenberatung - Datenanalyse mit SPSS. (2022, March 21). UZH - Methodenberatung. Retrieved August 3, 2022, from [https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse\\_spss.html](https://www.methodenberatung.uzh.ch/de/datenanalyse_spss.html)
- Van Spall, H. G.C., Rahman, T., Mytton, O., Ramasundarahettige, C., Ibrahim, Q., Kabali, C., Coppens, M., Haynes, R. B., & Connolly, S. (2017, 02). Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*, 19, 1427–1443. 10.1002/ejhf.765
- Vogelmeier, C., Buhl, R., Burghuber, O., Criée, C.-P., Ewig, S., Godnic-Cvar, J., Hartl, S., Herth, F., Kardos, P., Kenn, K., Nowak, D., Rabe, K.F., Studniack, M., Watz, H., Welte, T., Windisch, W., & Worth, H. (2018, 4). Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*, 72, 253-308. 10.1055/s-0043-125031
- Workum, P., Holford, S. K., Delbono, E. A., & Murphy, R. L.H. (1982, 11). The Prevalence and Character of Crackles (Rales) in Young Women without Significant Lung Disease. *American Review of Respiratory Disease*, 126, 921-3. 10.1164/arrd.1982.126.5.921

# 8 Anhang

Datum: \_\_\_\_\_

## Wie geht es Ihnen mit Ihrer COPD? Füllen Sie den COPD Assessment Test™ (CAT) aus!

Dieser Fragebogen wird Ihnen und Ihrem Arzt helfen, die Auswirkungen der COPD (chronisch obstruktive Lungenerkrankung) auf Ihr Wohlbefinden und Ihr tägliches Leben festzustellen. Ihre Antworten und das Test-Ergebnis können von Ihnen und Ihrem Arzt dazu verwendet werden, die Behandlung Ihrer COPD zu verbessern, damit Sie bestmöglich davon profitieren.

Bitte geben Sie für jede der folgenden Aussagen an, was derzeit am besten auf Sie zutrifft. Kreuzen Sie (X) in jeder Zeile bitte nur eine Möglichkeit an.

Beispiel: Ich bin sehr glücklich  0  1  2  3  4  5 Ich bin sehr traurig

			PUNKTE
Ich huste nie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich huste ständig	<input type="text"/>
Ich bin überhaupt nicht verschleimt	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich bin völlig verschleimt	<input type="text"/>
Ich spüre kein/keine Engegefühl in der Brust	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich spüre ein/sehr starkes Engegefühl in der Brust	<input type="text"/>
Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich nicht außer Atem	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Wenn ich bergauf oder eine Treppe hinaufgehe, komme ich sehr außer Atem	<input type="text"/>
Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten nicht eingeschränkt	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich bin bei meinen häuslichen Aktivitäten sehr stark eingeschränkt	<input type="text"/>
Ich habe keine Bedenken, trotz meiner Lungenerkrankung das Haus zu verlassen	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich habe wegen meiner Lungenerkrankung große Bedenken, das Haus zu verlassen	<input type="text"/>
Ich schlafe tief und fest	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Wegen meiner Lungenerkrankung schlafe ich nicht tief und fest	<input type="text"/>
Ich bin voller Energie	<input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4 <input type="radio"/> 5	Ich habe überhaupt keine Energie	<input type="text"/>
		<b>SUMME</b>	<input type="text"/>

Das CAT Logo ist eine eingetragene Marke der GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe.  
© 2009 GlaxoSmithKline-Unternehmensgruppe. Alle Rechte vorbehalten.  
Last Updated: February 24, 2012

Bitte wählen Sie eine der folgenden Antworten aus:

Kurzatmig nur bei schwerer Anstrengung	0
Kurzatmig bei schnellem Gehen oder bergauf Gehen	1
Kurzatmig beim Gehen in der Ebene im Tempo Gleichatriger	2
Muss nach oder wenigen Minuten stehen bleiben	3
Kurzatmig beim Aus-/Anziehen	4

Wie oft kam es in den letzten 12 Monaten zu einer deutlichen Verschlechterung der Atmung sodass eine ärztliche Behandlung notwendig wurde? \_\_\_\_\_ mal

Haben sie in den letzten 12 Monaten geraucht?  Ja  Nein

Wie lange haben Sie geraucht? \_\_\_\_\_ Insgesamt \_\_\_\_\_ Jahre

Wie viel haben Sie im Durchschnitt geraucht? \_\_\_\_\_ Zigaretten pro Tag

Haben Sie eine Heimsauerstofftherapie  Ja  Nein

Patienten ID:

Case Report Form (CRF) Studie:  
Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung

### Case Report Form (CRF) zur Studie:

Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung

#### Informationen zum Studienzentrum

Zentrums ID:	
Klinik/Praxis/Institution:	
Telefonnummer:	
Ansprechpartner:	
Untersucher	

#### Patientendaten

Gruppe	<input type="checkbox"/> ABCOPD <input type="checkbox"/> dek. CHF <input type="checkbox"/> Kontrollgruppe
Patienten ID:	
Datum Studieneinschluss:	
Geburtsdatum:	
Geschlecht:	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
Alter	Jahre
Gewicht:	kg
Größe:	cm
BMI	kg/m <sup>2</sup>
Aktiver Raucher	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
Packyears	
Diagnose:	
Dropout:	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein Grund:
Medikation:	

Case Report Form (CRF) Studie:

Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung

Patienten ID:

Husten:

--	--

#### Routineuntersuchungen

Labor: BNP/ NT-proBNP:

#### Lungenfunktion

R total	
TLC	
RV/ TLC	
VC	
FEV1	
FEV1/VC	
MF 50	

#### Blutgasanalyse

pH	
pO2	
pCO2	
O2-Sättigung	

#### Echokardiographie

#### Lungengeräuschanalyse

Auswertbogen LEOSound

\_\_\_\_\_  
Datum, Unterschrift des Studienarztes

**Ergänzende Information für Studienteilnehmer gemäß  
Europäischer Datenschutz-Grundverordnung<sup>1</sup>  
für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben nach Berufsordnung für  
Ärztinnen/Ärzte (Start vor 25.05.2018)**

**Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit  
dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer  
obstruktiver Lungenerkrankung**

**AZ 28/18**

Sehr geehrte/r Studienteilnehmer/in,

aufgrund des Wirksamwerdens der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung = **DS-GVO** zum 25. Mai 2018, ändern sich die Datenschutzvorschriften in Europa. Auch für bereits laufende medizinische Forschungsvorhaben (im folgenden klinische Studien genannt), ergeben sich dadurch neue Anforderungen an die Verarbeitung personenbezogener Daten.

Wenn sie bereits Teilnehmer/in an einer klinischen Studie sind, wurden Sie in der jeweiligen Patienteninformation- und Einwilligungserklärung bereits über die Aspekte zum Datenschutz informiert und haben dem schriftlich zugestimmt. Dies beinhaltet z. B. Informationen über die Erfassung, Speicherung und Weiterleitung ihrer personenbezogenen Daten sowie Ihre diesbezüglichen Rechte.

Der in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie beschriebene Umgang mit Ihren Daten gilt weiterhin.

**Zusätzlich werden Sie hiermit über die in der DS-GVO festgelegten Rechte informiert (Artikel 12 ff. DS-GVO):**

**Rechtsgrundlage**

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten bilden bei klinischen Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß DS-GVO sowie der Deklaration von Helsinki (Erklärung des Weltärztebundes zu den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung am Menschen) und der Leitlinie für Gute Klinische Praxis.

**Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DS-GVO):**

**Recht auf Auskunft**

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der klinischen Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer *kostenfreien* Kopie) (Artikel 15 DS-GVO).

**Recht auf Berichtigung**

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

<sup>1</sup> Verordnung (EU) 2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten, zum freien Datenverkehr und zur Aufhebung der Richtlinie 95/46/EG (Datenschutz-Grundverordnung)



**Recht auf Berichtigung**

Sie haben das Recht Sie betreffende unrichtigen personenbezogene Daten berichtigen zu lassen (Artikel 16 und 19 DS-GVO).

**Recht auf Löschung**

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind (Artikel 17 und 19 DS-GVO).

**Recht auf Einschränkung der Verarbeitung**

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht auf Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten des Prüfzentrums (Artikel 18 und 19 DS-GVO).

**Im Falle Berichtigung, Löschung, Einschränkung der Verarbeitung** werden zudem all jene benachrichtigt, die ihre Daten haben (Artikel 17 (2) und Artikel 19 DS-GVO).

**Recht auf Datenübertragbarkeit**

Sie haben das Recht, die sie betreffenden personenbezogenen Daten, die sie dem Verantwortlichen für die klinische Studie / klinische Prüfung bereitgestellt haben, zu erhalten. Damit können Sie beantragen, dass diese Daten entweder Ihnen oder, soweit technisch möglich, einer anderen von Ihnen benannten Stelle übermittelt werden (Artikel 20 DS-GVO).

**Widerspruchsrecht**

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen (Art 21 DSGVO). Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

**Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten und Recht auf Widerruf dieser Einwilligung**

Die Verarbeitung ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DS-GVO).

Sie haben das Recht, ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen. Es dürfen jedoch die bis zu diesem Zeitpunkt erhobenen Daten durch die in der Patienteninformation- und Einwilligungserklärung zu der jeweiligen klinischen Studie / Prüfung genannten Stellen verarbeitet werden (Artikel 7, Absatz 3 DSGVO).

**Benachrichtigung bei Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten („Datenschutzpannen“)**

Hat eine Verletzung des Schutzes personenbezogener Daten voraussichtlich ein hohes Risiko für Ihre persönlichen Rechte und Freiheiten zur Folge, so werden Sie unverzüglich benachrichtigt (Artikel 34 DSGVO).

**Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an Ihren Prüfer oder an den Datenschutzbeauftragten Ihres Prüfzentrums. Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DS-GVO verstößt (siehe Kontaktdaten).**

**Kontaktdaten**

**Datenschutz: Kontaktdaten Prüfzentrum**

Datenschutzbeauftragte/r		Datenschutz-Aufsichtsbehörde	
ggf. Name:	Datenschutzbeauftragter der Philipps-Universität Marburg	ggf. Name:	Der Hessische Datenschutzbeauftragte
Adresse:	Biegenstraße 10 35032 Marburg  (Paketpost: 35037 Marburg)	Adresse:	Gustav-Stresemann-Ring 1 65189 Wiesbaden
Telefon:	06421-2826155	Telefon:	Telefon: 0611-140 80
E-Mail	datenschutz@uni-marburg.de	E-Mail	poststelle@datenschutz.hessen.de

Für die Datenverarbeitung Verantwortliche/r	
ggf. Name	Philipps Universität Marburg
Adresse:	Biegenstrasse 10 35037 Marburg
Telefon:	06421- 28 20
E-Mail	info@uni-marburg.de

Eine **Unterschrift** ist **nur für ab dem 25.05.2018 neu eingeschlossenen Patienten** erforderlich, für bereits eingeschlossenen Patienten optional zur Bestätigung der Kenntnisnahme.

\_\_\_\_\_  
Name in Druckschrift

\_\_\_\_\_  
Datum

\_\_\_\_\_  
Unterschrift



Einverständniserklärung  
Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer  
obstruktiver Lungenerkrankung

Fachbereich Medizin

Klinik für Innere Medizin  
mit Schwerpunkt Pneumologie  
Schlafmedizinisches Zentrum

Dr Christian Viniol

Tel.: 06421 58 69839

Fax: 06421 58 65405

E-Mail: reinke@med.uni-marburg.de

## Einverständniserklärung zur Studie

„Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit  
dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter  
chronischer obstruktiver Lungenerkrankung“

Anschrift: Baldingerstr. 1  
35043 Marburg

Marburg, 10.04.2018

### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Ich, ..... (Name des Patienten), wurde vom zuständigen Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Der Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass diese freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dieser Entschluss einen Nachteil für mich ergibt.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. **Außerdem ist mir bekannt, dass während der Messungen Außengeräusche wie Sprache aufgezeichnet und diese nach Auswertung gelöscht werden. Mir ist bewusst, dass meine Daten in vollständig anonymisierter Form für kommerzielle Forschungs- und Entwicklungszwecke an die TransMIT GmbH weitergegeben werden.**

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

.....  
Ort und Datum (eigenhändig) Unterschrift Patient

.....  
Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

Fachbereich Medizin

Klinik für Innere Medizin  
mit Schwerpunkt Pneumologie

Dr. Christian Viniol

Tel.: 06421 58 69839

Fax: 06421 58 65405

E-Mail: reinke@med.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstr. 1  
35043 Marburg

Marburg, 09.04.2018

## Patienteninformation zur Studie

### **Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung**

#### Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten, an der oben genannten Studie, die derzeit hier in Marburg durchgeführt wird, teilzunehmen und wollen Ihnen im Folgenden Informationen dazu geben. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Eine Nichtteilnahme oder ein Abbruch der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

Wir werden Sie zusätzlich in einem Aufklärungsgespräch über diese Studie informieren.

Sie leiden an einer COPD/ Herzinsuffizienz und sind aufgrund einer akuten Verschlechterung Ihres Zustandes ins Krankenhaus gekommen. Ziel dieser Studie ist es, die charakteristischen Lungengeräusche (Rasselgeräusche) ihrer Erkrankung genauer zu analysieren. Wir erhoffen uns so eine exakte Aussage über Häufigkeit und akustische Beschaffenheit der Rasselgeräusche treffen und insbesondere eine Abgrenzung zu anderen Krankheiten vornehmen zu können.

Im Rahmen ihres Krankenhausaufenthaltes wird ein Aufzeichnungsgerät über ca. 15 Minuten ihre Lungengeräusche aufzeichnen. Die gesamten Aufnahmen werden dann von einem erfahrenen Mediziner ausgewertet und beurteilt.

#### Was wird mit Ihnen gemacht?

Sie bekommen für insgesamt ca. 30 Minuten 2 Mikrofone an der Lunge (am Rücken) und eines an der Luftröhre (am Hals) befestigt. Diese werden mit einer kleinen Box (dem Aufzeichnungsgerät) verbunden. Es folgen mehrere kurze Phasen in denen wir Sie bitten werden normal zu atmen und im Anschluss forciert Abzuhusten. Es wird sich daran eine weitere kurze Messreihe anschließen. **Zusätzlich zu den Lungengeräuschen werden auch Außengeräusche und Sprache erfasst. Dies dient der Filterung von Störgeräuschen. Nach Auswertung werden diese Daten gelöscht.** Die Aufzeichnung der Geräusche wird über die gesamte Messdauer durchgeführt. Die Aufzeichnungen starten und enden je nach



enden je nach Einstellung durch die Untersucher. Der individuelle Zeitaufwand beträgt ca. 1  
Stunden (reine Messdauer ca. 15 Minuten).

#### Speicherung der Daten

Im Rahmen der Studie ist vorgesehen, die für die Studie bedeutsamen Untersuchungsergebnisse sowie Alter und Geschlecht und eine Studiennummer (sog. Pseudonymisierung) zu speichern. Die Liste, die diese verschlüsselten Daten Ihren persönlichen Daten wieder zuordnen lässt, verbleibt bei Ihrem Arzt. Die persönlichen Daten werden an keine anderen Personen weitergegeben. **Die anonymisierten Lungengeräuschdaten werden zur weiteren kommerziellen Verwendung an die TransMIT GmbH weitergeleitet. Ihr Name, sowie sonstige personenbezogenen Daten werden vom Prüfarzt nicht veröffentlicht. Die Daten des Außenmikrofons werden nach der Auswertung gelöscht.**

#### Abbruch

Sie haben jederzeit das Recht, aus dieser Studie auszusteigen (die Studie zu beenden). Dies können Sie selbstverständlich ohne Angabe von Gründen tun. Ein Aussteigen aus der Studie bzw. eine Beendigung der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

#### Fragen

Sollten Sie weitere Fragen haben, so sollten Sie diese auf diesem Blatt vermerken. Wir werden, wie bereits oben erwähnt, in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit Ihnen alle Sie interessierenden Fragen besprechen und stehen selbstverständlich auch für Fragen, die im Laufe der Studie auftreten, zur Verfügung.

Einverständniserklärung  
Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer  
obstruktiver Lungenerkrankung

Fachbereich Medizin

Klinik für Innere Medizin  
mit Schwerpunkt Pneumologie  
Schlafmedizinisches Zentrum

Dr. Christian Viniol

Tel.: 06421 58 69839

Fax: 06421 58 65405

E-Mail: reinke@med.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstr. 1  
35043 Marburg

Marburg, 22.03.2018

### Einverständniserklärung zur Studie

„Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit  
dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter  
chronischer obstruktiver Lungenerkrankung“

#### Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

Ich, ..... (Name des Patienten), wurde vom zuständigen Arzt vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der Studie mit dem o.g. Titel aufgeklärt. Ich habe den Aufklärungstext gelesen und verstanden. Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zu stellen, habe die Antworten verstanden und akzeptiere sie. Der Arzt hat mich über die mit der Teilnahme an der Studie verbundenen Risiken und den möglichen Nutzen informiert.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass diese freiwillig ist. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen diese Zustimmung widerrufen kann, ohne dass dieser Entschluss einen Nachteil für mich ergibt.

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. **Außerdem ist mir bekannt, dass während der Messungen Außengeräusche wie Sprache aufgezeichnet und diese nach Auswertung gelöscht werden. Mir ist bewusst, dass meine Daten in vollständig anonymisierter Form für kommerzielle Forschungs- und Entwicklungszwecke an die TransMIT GmbH weitergegeben werden.**

Ich habe eine Kopie der Patienteninformation und dieser Einwilligungserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser klinischen Studie.

.....  
Ort und Datum (eigenhändig) Unterschrift Patient

.....  
Ort und Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

Patienteninformation  
Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer  
obstruktiver Lungenerkrankung

Fachbereich Medizin  
Klinik für Innere Medizin  
mit Schwerpunkt Pneumologie

Dr. Christian Viniol  
Tel.: 06421 58 69839  
Fax: 06421 58 65405  
E-Mail: reinke@med.uni-marburg.de

Anschrift: Baldingerstr. 1  
35043 Marburg

Marburg, 10.04.2018

### Probandeninformation zur Studie

## Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung

### Sehr geehrte Probandin, sehr geehrter Proband,

mit diesem Schreiben möchten wir Sie bitten, an der oben genannten Studie, die derzeit hier in Marburg durchgeführt wird, teilzunehmen und wollen Ihnen im Folgenden Informationen dazu geben. Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Eine Nichtteilnahme oder ein Abbruch der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

Wir werden Sie zusätzlich in einem Aufklärungsgespräch über diese Studie informieren.

Ziel dieser Studie ist es, die charakteristischen Lungengeräusche (Rasselgeräusche) von den Erkrankungen Herzinsuffizienz und COPD genauer zu analysieren. Wir erhoffen uns so eine exakte Aussage über Häufigkeit und akustische Beschaffenheit der Rasselgeräusche treffen und insbesondere eine Abgrenzung zu anderen Krankheiten vornehmen zu können.

Da Sie nicht an einer der beiden Krankheiten leiden würden wir Sie gerne in unsere Kontrollgruppe aufnehmen und die bei Patienten gefundenen Daten gerne mit Ihren vergleichen.

Im Rahmen ihrer Studienteilnahme wird ein Aufzeichnungsgerät über ca. 15 Minuten ihre Lungengeräusche aufzeichnen. Die gesamten Aufnahmen werden dann von einem erfahrenen Mediziner ausgewertet und beurteilt.

### Was wird mit Ihnen gemacht?

Sie bekommen für insgesamt ca. 30 Minuten 2 Mikrofone an der Lunge (am Rücken) und eines an der Luftröhre (am Hals) befestigt. Diese werden mit einer kleinen Box (dem Aufzeichnungsgerät) verbunden. Es folgen mehrere kurze Phasen in denen wir Sie bitten werden normal zu atmen und im Anschluss forciert Abzuhusten. Es wird sich daran eine

Patienteninformation  
Pilotstudie zur Diskriminierung von Lungengeräuschen bei Patienten mit dekompensierter chronischer Herzinsuffizienz und/oder exazerbierter chronischer obstruktiver Lungenerkrankung

weitere kurze Messreihe anschließen. **Zusätzlich zu den Lungengeräuschen werden auch Außengeräusche und Sprache erfasst. Dies dient der Filterung von Störgeräuschen. Nach Auswertung werden diese Daten gelöscht.** Die Aufzeichnung der Geräusche wird über die gesamte Messdauer durchgeführt. Die Aufzeichnungen starten und enden je nach Einstellung durch die Untersucher. Um sicherzustellen, dass Sie für die Kontrollgruppe geeignet sind, werden wir im Voraus der Messungen eine Lungenfunktionsuntersuchung mit Ihnen durchführen.

Der individuelle Zeitaufwand beträgt ca. 1 Stunden (reine Messdauer ca. 15 Minuten).

Speicherung der Daten Im Rahmen der Studie ist vorgesehen, die für die Studie bedeutsamen Untersuchungsergebnisse sowie Alter und Geschlecht und eine Studiennummer (sog. Pseudonymisierung) zu speichern. Die Liste, die diese verschlüsselten Daten Ihren persönlichen Daten wieder zuordnen lässt, verbleibt bei Ihrem Arzt. Die persönlichen Daten werden an keine anderen Personen weitergegeben. **Die anonymisierten Lungengeräuschdaten werden zur weiteren kommerziellen Verwendung an die TransMIT GmbH weitergeleitet. Ihr Name, sowie sonstige personenbezogenen Daten werden vom Prüfarzt nicht veröffentlicht. Die Daten des Außenmikrofons werden nach der Auswertung gelöscht.**

#### Abbruch

Sie haben jederzeit das Recht, aus dieser Studie auszusteigen (die Studie zu beenden). Dies können Sie selbstverständlich ohne Angabe von Gründen tun. Ein Aussteigen aus der Studie bzw. eine Beendigung der Studie führt zu keinerlei Nachteilen.

#### Fragen

Sollten Sie weitere Fragen haben, so sollten Sie diese auf diesem Blatt vermerken. Wir werden, wie bereits oben erwähnt, in einem ausführlichen Aufklärungsgespräch mit Ihnen alle Sie interessierenden Fragen besprechen und stehen selbstverständlich auch für Fragen, die im Laufe der Studie auftreten, zur Verfügung.

Hiermit erkläre ich, Arene Pagenberg mich einverstanden, dass meine Stimme auf Tonband aufgenommen und diese Aufnahmen zu Studien- und Forschungszwecken genutzt werden darf.

13.12.2018, Bielefeld  
Datum, Ort

A. Pagenberg  
Unterschrift

Hiermit erkläre ich, Charlotte Pietsch mich einverstanden, dass meine Stimme auf Tonband aufgenommen und diese Aufnahmen zu Studien- und Forschungszwecken genutzt werden darf.

15.12.2018  
Datum, Ort

[Handwritten Signature]  
Unterschrift

Hiermit erkläre ich, Sven Augen mich einverstanden, dass meine Stimme auf Tonband aufgenommen und diese Aufnahmen zu Studien- und Forschungszwecken genutzt werden darf.

10.12.18, Bielefeld  
Datum, Ort

[Handwritten Signature]  
Unterschrift

# 10 Verzeichnis der akademischen Lehrenden

Meine akademischen Lehrenden in Marburg waren:

Adamkiewicz, Albers, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Bäumlein, Becker, Best, Bette, Bien, Bliemel, Bonaterra, Bösner, Brehm, Brüning, Bücking, Carl, Cetin, Czubayko, Daut, Decher, Del Rey, Dettmeyer, Dietz, Dinges, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Eggers, El-Zayat, Engenhardt-Cabillic, Eschbach, Eubel, Fendrich, Feuser, Figiel, Frink, Fritz, Fuchs-Winkelmann, Geks, Geraedts, Görg, Gress, Grgic, Grimm, Grundmann, Haas, Halaszovich, Hertl, Hildebrandt, Hoch, Hofmann, Holst, Holzer, Hoyer, Irsusi, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kann, Kanngießler, Karatolios, Keller, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Kluge, Knipper, Kolb-Niemann, Kortus-Götze, Kostev, Köhler, König, Kruse, Kühnert, Lechler, Leonhardt, Lill, Lohoff, Mahnken, Maier, Mann, Maurer, Meißner, Menzler, Metzelder, Meyer, Meyer-Wittkopf, Milani, Mittag, Moll, Moosdorf, Morin, Mueller, Mutters, Nenadic, Neubauer, Neumüller, Nikolaizik, Nimsky, Nockher, Oberkircher, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Pankuweit, Parahuleva, Patrascan, Peterlein, Pfestroff, Pfützner, Plant, Preisig-Müller, Reese, Renz, Richter, Riera Knorrenschild, Rinne, Riße, Roelcke, Roeßler, Rost, Ruchholtz, Sachs, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schierl, Schneider, Schoner, Schratt, Schu, Schütz, Schulze, Schütt, Schüttler, Schwalbe, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sohlbach, Sommer, Stahl, Steinfeldt, Steiniger, Strik, Stuck, Swaid, Tackenberg, Teymoortash, Thieme, Thum, Timmermann, Timmesfeld, Trenker, Vannucchi, Vogelmeier, Vogt, Vorwerk, Wagner, Walter, Wächter, Weber, Weihe, Westermann, Wiesmann, Wilhelm, Wißniowski, Worzfeld, Wrocklage, Wulf, Zavorotny, Ziring, Zwiorek.

# 11 Danksagung

Zunächst geht mein Dank an Prof. Dr. Ulrich Koehler, Dr. Olaf Hildebrandt und Dr. Christian Viniol, für die fachliche Betreuung und Begleitung seit Beginn der Promotion 2018 bis zum Abschluss. Ich behalte die vielen Besprechungen und Sitzungen, in denen Tonaufnahmen ausgewertet und Ziele besprochen wurden, in guter Erinnerung.

Danke an das Team der Lungenfunktion für die problemlose Kooperation und Untersuchung aller Studienteilnehmenden. Danke auch Julian Lumm, für die gemeinsame Arbeit während der Rekrutierung.

Diese Arbeit fertigzustellen war keine Einzelleistung, sondern nur durch die Unterstützung von Familie und Freunden möglich. Sie haben mich fachlich beraten, aber auch ein gutes Umfeld geschaffen, voller Liebe, Kraft, Freude, Rückhalt und Bestätigung, aus dem ich die vergangenen Jahre zehren konnte. Deshalb geht mein Dank an:

... meinen "Frisbeefreund" Basti für die Hilfe in statistischen Fragen und für die statistischen Berechnungen.

... "meine Mädels" Sophia, Nora N., Nora L. und Anne für die vielen Stunden, die ihr investiert habt, meine ersten schriftlichen Versuche zu lesen und zu korrigieren. Ihr wart mir in den letzten Jahren eine starke emotionale Stütze, habt euch mein Gemecker und Gejammer angehört, mich während der Staatsexamina motiviert und mit mir gelernt. Es wurde aber auch mal ein ernstes Wörtchen gesprochen, was bestimmt bitter notwendig war. Das ist wahre Freundschaft! Ich bin sehr dankbar, euch zu haben.

... meine Eltern Holger & Heike und meine Schwester Helena für die Begleitung während meiner gesamten Studienzeit mit vielen Höhen und Tiefen, Pausen und sehr stressigen Phasen. Auch wenn ich es nicht immer zeigen kann, bin ich sehr froh und dankbar, Teil dieser Familie zu sein und weiß es sehr zu schätzen.

Nun ist es endlich geschafft und aus mir wird doch noch was richtiges. ;)

... Sebi. Diese paar Zeilen reichen nicht aus, um dir zu danken...

Endlich ist auch dieses Kapitel erfolgreich abgeschlossen. Ich bin sehr erleichtert und freue mich auf alles, was noch so kommt. ♥