

Aus dem Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin Innenstadt
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak

**Validierung eines Algorithmus zur
automatischen Qualitätskontrolle
spirometrischer Fluss-Volumen-Kurven und
Messgrößen**

DISSERTATION

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Mark Pfüller

aus

Berlin

2007

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. D. Nowak

Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Behr
Prof. Dr. S. Nees

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

.....

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.11.2007

meinem Vater

Übersicht der verwendeten Abkürzungen

A	Alter
ATS	American Thoracic Society
AUC	area under the curve
BMI	body mass index; Körpergewicht/Körpergröße ² [kg/m ²]
CF	zystische Fibrose; Mukoviszidose
cm	Zentimeter
COPD	chronic obstructive pulmonary disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung
e	Eulersche Zahl = 2,718281828
ERV	expiratory reserve volume; expiratorisches Reservevolumen
ERS	European Respiratory Society
FEF25	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 25% der Vitalkapazität ausgeatmet sind
FEF50	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 50% der Vitalkapazität ausgeatmet sind
FEF75	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 75% der Vitalkapazität ausgeatmet sind
FEV ₁	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forced vital capacity; Vitalkapazität bei einem forcierten Expirationsmanöver
H	Körpergröße
IRV	inspiratory reserve volume; inspiratorisches Reservevolumen
IVC	inspiratory vital capacity; inspiratorische Vitalkapazität
kg	Kilogramm
kg/m ²	Kilogramm pro Quadratmeter
L	Liter
L/s	Liter pro Sekunde
m	Meter
mL	Milliliter
ms	Millisekunde
MEF25	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 75% der Vitalkapazität ausgeatmet sind

MEF50	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 50% der Vitalkapazität ausgeatmet sind
MEF75	Flussrate zu dem Zeitpunkt, an dem 25% der Vitalkapazität ausgeatmet sind
PEF	Peak Flow; höchste in einem forcierten Expirationsmanöver erreichte Flussrate
Pz.	Perzentile
rel%	Relativprozent
RV	residual volume; Residualvolumen
ROC	Receiver Operating Characteristic Kurve
s	Sekunde
SD	standard deviation; Standardabweichung
Sens.	Sensitivität
Spez.	Spezifität
TIFF	Tiffeneauindex; forcierte Einsekundenkapazität/forcierte Vitalkapazität
TLC	total lung capacity; Totalkapazität
VC	vital capacity; Vitalkapazität
V_{ep}	extrapoliertes Volumen
V_T	tidal volume; Atemzugvolumen

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	9
2. Hintergrund der Untersuchung	9
2.1. Atmungsmechanik und Lungenvolumina.....	9
2.2. Spirometrie.....	11
2.2.1. Grundlagen.....	11
2.2.2. Messmanöver.....	11
2.3. Ventilationsstörungen.....	13
2.3.1. Obstruktive Ventilationsstörung.....	15
2.3.2. Restriktive Ventilationsstörung	15
2.3.3. Kombinierte Ventilationsstörungen.....	16
2.4. Häufige Probleme bei der Durchführung der Spirometrie.....	17
3. Ziel der Arbeit	18
4. Methoden	20
4.1. Auswahl der Patienten.....	20
4.1.1. Einschlusskriterien.....	20
4.1.2. Ausschlusskriterien.....	20
4.2. Abbruchkriterien.....	20
4.3. Messungen.....	21
4.3.1. Durchführung der Messungen ohne definierte Mängel.....	21
4.3.2. Durchführung der Manöver mit definierten Mängeln.....	21
4.3.3. Verwendete Geräte.....	23
4.3.3.1. Experimenteller Teil.....	23
4.3.3.2. Messungen aus anderen Quellen.....	23

5. Ergebnisse	24
5.1. Charakteristika der Patienten.....	24
5.2. Manöverzahlen.....	25
5.3. Entwicklung des Algorithmus.....	26
5.3.1. Vorüberlegungen.....	26
5.3.2. Vorgehen zur Algorithmusoptimierung.....	34
5.3.2.1. Ermittlung von Einzelspezifitäten.....	36
5.3.2.2. Kombinierte Spezifitäten und Sensitivitäten.....	37
5.3.2.3. Identifikation der wesentlichen Kriterien.....	38
5.3.2.4. Optimierung der Grenzwerte.....	40
5.3.2.5. Robustheit.....	51
5.3.2.6. Einbringung der Variabilitätskriterien.....	54
5.4. Auswertung des optimierten, kombinierten Algorithmus.....	57
5.5. Anwendung des Algorithmus auf verfügbare Datensätze.....	60
5.5.1. Beschreibung der Datensätze.....	60
5.5.2. Ergebnis der Analyse der Datensätze.....	61
6. Diskussion	63
6.1. Aktueller Stand der Literatur.....	64
6.1.1. Darstellung der ATS/ERS-Kriterien.....	64
6.1.2. Vergleich des Algorithmus mit den Standardkriterien.....	67
6.1.3. Vergleich von Algorithmus und Variabilitätskriterien.....	71
6.2. Vergleichende Analyse anderer Datensätze.....	72
6.3. Kritisches Resümee.....	73
6.3.1. Testkollektive.....	73
6.3.2. Studiendesign.....	74
6.3.3. Hardware.....	75

6.3.4. Grenzen des Algorithmus.....	75
6.4. Ausblick.....	77
7. Zusammenfassung	79
8. Literaturverzeichnis	81
9. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	85
Anhang	87
A.1. Programmentwurf.....	87
A.1.1. Benutzerhandbuch.....	87
A.1.2. Quellcode.....	89
A.2. Patienteneinwilligung.....	111
A.3. Lebenslauf.....	116
A.4. Danksagung.....	118
A.5. Eigenständigkeitserklärung.....	119

1. Einleitung

Atemwegs- und Lungenerkrankungen spielen in der modernen Medizin eine zunehmend wichtige Rolle. Dies gilt zum einen für Prävalenz und Morbidität, zum anderen für die Mortalität. So stellen heute bösartige Neubildungen in Lunge und Bronchien mit 4,9% die vierthäufigste Todesursache dar [15]. Die chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen (2,5%) und Pneumonie (2,3%) folgen auf den Plätzen sieben und acht.

Erkrankungen des respiratorischen Systems rücken inzwischen immer weiter in den Vordergrund, nicht nur aufgrund der stetig ansteigenden Lebenserwartung, sondern auch wegen des weiterhin hohen Anteils der Raucher an der Gesamtbevölkerung von circa 30% [15]. Als Atemwegserkrankungen mit der größten Häufigkeit gelten die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) sowie das allergische Asthma bronchiale. Auf der Basis dieser Tatsachen ist in der modernen Diagnostik und Therapie eine solide Kenntnis der Lungenfunktionsmessung und ihrer Aussagekraft unabdingbar.

2. Hintergrund der Untersuchung

2.1. Atmungsmechanik und Lungenvolumina

Die Atmung erfolgt beim Menschen durch ein synergistisches Wirken inspiratorisch und expiratorisch wirksamer Kräfte und die damit einhergehende Volumenänderung des Thorax, welche alternierende intrathorakale Druckschwankungen nach sich zieht. Im Folgenden sollen die für das Thema der vorliegenden Arbeit wesentlichen Zusammenhänge und Begriffe kurz rekapituliert werden.

Die für die Inspiration bedeutsamen Kräfte sind zum einen die Kontraktion und somit Abflachung des Zwerchfelles, zum anderen die Anspannung der *Mm. scaleni* und *Mm. intercostales externi*, welche zur Anhebung und Vergrößerung des Brustkorbes führen. Bei Fixierung der oberen Extremität können auch die *Mm. pectorales* die Anhebung der Rippen unterstützen [11]. Bei der maximalen Inspiration spielt weiterhin die Elastizität der Lunge und des Thorax eine Rolle [19].

Expiratorisch wirkende Kräfte sind die Verkleinerung und Absenkung des Thorax, sowohl durch dessen Eigenelastizität als auch durch Kontraktion der *Mm. intercostales interni* und Aktivierung der Bauchpresse, die durch Steigerung des intraabdominellen Druckes das Zwerchfell nach oben drückt. Nicht zuletzt spielt die Spannung der elastischen Fasern in der Lunge, das heißt die elastische Rückstellkraft, eine zentrale Rolle, welche zur passiven Expiration beiträgt [11].

Nach einer in körperlicher Ruhe erfolgten Expiration befinden sich diese Kräfte im Gleichgewicht; man spricht hier von der Atemruhelage.

Das Volumen, welches während eines Atemzuges in Abwesenheit körperlicher Belastung aus der Atemruhelage heraus eingeatmet wird, nennt man Atemzugvolumen (V_T). Dieses beträgt etwa 0,5 Liter. Nach normal erfolgter Einatmung ist es möglich, eine zusätzliche Luftmenge zu inspirieren. Dieses mit maximaler Anstrengung zusätzlich einatembare Volumen ist das inspiratorische Reservevolumen (IRV). Komplementär dazu kann aus der Atemruhelage heraus unter maximaler Anstrengung das sogenannte expiratorische Reservevolumen (ERV) ausgeatmet werden. Die Summe aus Atemzugvolumen, inspiratorischem und expiratorischem Reservevolumen bezeichnet man als Vitalkapazität (VC) [2, 4, 11].

Auch nach maximaler Expiration verbleibt in den Atemwegen eine Luftmenge, das Residualvolumen (RV). Dieses kann nur indirekt bestimmt werden, spielt jedoch für die Verlaufskontrolle und Differenzierung obstruktiver Atemwegserkrankungen eine bedeutsame Rolle. Vitalkapazität und Residualvolumen werden in der Regel als Totalkapazität (TLC) zusammengefasst. Die Normwerte der genannten statischen Lungenvolumina sind abhängig von Geschlecht, Alter und Körpergröße, doch auch von Statur, ethnischer Herkunft und Trainingszustand [4, 7, 11, 19]. Eine schematische Darstellung findet sich in Abbildung 1.

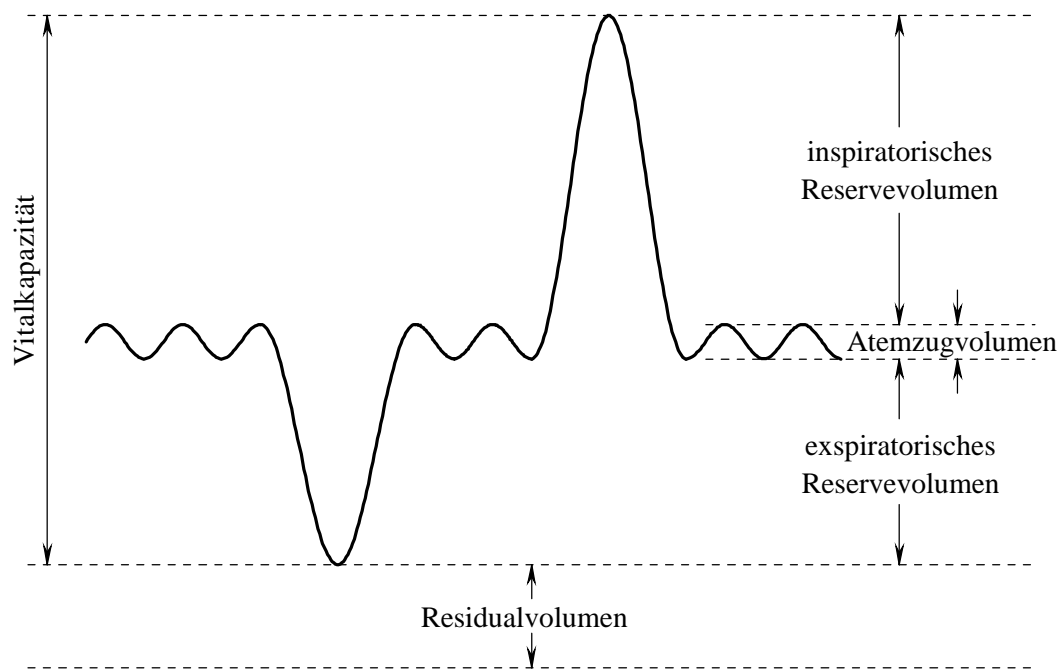


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lungenvolumina

2.2. Spirometrie

2.2.1. Grundlagen

Die Spirometrie stellt seit Jahrzehnten ein Standardverfahren zur Erfassung der dynamischen sowie einiger statischer Lungenvolumina dar. Zur Charakterisierung des Funktionszustandes der Lunge wird sie in großem Umfang zur Abklärung von Symptomen wie Husten, Atemnot oder Stridor, zur Verlaufskontrolle und Abschätzung des Schweregrades bereits bekannter Atemwegs- und Lungenkrankungen, sowie zur präoperativen Risikoabschätzung eingesetzt. Des Weiteren spielt sie in der Arbeitsmedizin bei der Beurteilung von Erkrankungen, die durch Noxen am Arbeitsplatz hervorgerufen werden, eine bedeutsame Rolle [1, 4, 9, 11, 16, 19, 28].

Aus diesen Gründen sind Qualität und Vergleichbarkeit der spirometrischen Messungen wichtig. Für die Durchführung liegen nationale und internationale Kriterien vor [4]. Der Patient sitzt während der Messung aufrecht vor dem Spirometer, so dass Wirbelsäule und Nacken weder flektiert sind noch überstreckt werden müssen, und atmet über ein Mundstück, wobei die Nasenatmung mittels einer Klemme unterbunden wird [1, 19]. Das Spirometer misst Volumen und Flussgeschwindigkeit der ein- und ausgeatmeten Luft als Funktion der Zeit. Dadurch können neben der Vitalkapazität auch die Volumenflussraten, darunter deren Maximalwert, der expiratorische Spitzenfluss (Peak Flow, PEF), bestimmt werden. Meist werden die gewonnenen Daten grafisch in Form von Volumen-Zeit-Kurven und Fluss-Volumen-Diagrammen dargestellt.

Zur Ergänzung der Spirometrie dient die Ganzkörperplethysmographie. Hierbei sitzt der Patient in einer luftdichten, druckfesten Kammer und atmet über ein Mundstück ein und aus. Die durch die Atmung entstehenden alveolären Druckschwankungen werden in der Kabine in spiegelbildlicher Form erfasst, so dass in Verbindung mit einem Verschlussdruckmanöver eine Bestimmung von treibendem alveolärem Druck und Atemwegswiderstand möglich ist. Darüber hinaus können das intrathorakale Gasvolumen sowie das Residualvolumen bestimmt werden. Dabei bedient man sich des Boyleschen Gesetzes, welches besagt, dass bei gleichbleibender Temperatur das Produkt aus Druck und Volumen eines Gases konstant bleibt [4, 11, 19].

2.2.2. Messmanöver

Das heute in der Lungenfunktionsprüfung am weitesten verbreitete Messmanöver ist die forcierte Expiration mit Erfassung der forcierten Vitalkapazität.

Der Patient führt hierbei zunächst zur Stabilisierung der Atemruhelage und Erfassung des Atemzugvolumens einige normale Atemzüge aus. Auf eine maximale Expiration und anschließende maximale Inspiration folgt eine möglichst rasch einsetzende, gewissermaßen explosionsartige, forcierte Expiration [1, 2, 3, 4, 9, 10, 11, 19, 22]. Diese sollte mit über den gesamten Verlauf

maximaler Ausatemleistung durchgeführt werden, und zwar so lange, bis die Flussrate bei Null liegt, das heißt die gesamte (forciert-expiratorische) Vitalkapazität ausgeatmet ist (Abb. 2). Um die Bestimmung der Volumina und Flussraten möglichst störungsfrei zu halten, sollte der Patient vor dem Test keine körperliche Anstrengung gehabt und keine größeren Mahlzeiten zu sich genommen haben.

Bei diesem Manöver wird neben der forcierten Vitalkapazität (FVC) und den expiratorischen Flussraten auch die forcierte Einsekundenkapazität (FEV_1) bestimmt, das heißt dasjenige Luftvolumen, welches der Patient bei einem maximalen Expirationsmanöver innerhalb der ersten Sekunde auszuatmen in der Lage ist [1, 11]. Es ist zu beachten, dass die FVC um bis zu einen Liter geringer sein kann als die langsame inspiratorische Vitalkapazität (VC), vor allem bei Patienten, die unter einer ausgeprägten obstruktiven Ventilationsstörung leiden [2].

Der Quotient aus FEV_1 und FVC wird als Tiffeneau-Index (TIFF) bezeichnet und in Prozent angegeben. Er gibt unabhängig von den Absolutvolumina den Obstruktionsgrad wieder. Tiffeneauwerte bis 70% werden als normwertig, solche unter 70% als vermindert und somit hinweisend auf eine Obstruktion angesehen [9, 11].

Weitere wichtige Messgrößen sind die Flussraten zu den Zeitpunkten, an denen 25%, 50% und 75% der Vitalkapazität (FVC) expiriert wurden. Diese werden als FEF25, FEF50 und FEF75 bezeichnet. Umgekehrt geben die Werte MEF25, MEF50 und MEF75 die Flussgeschwindigkeiten zu den Zeitpunkten an, bei denen der jeweilige Prozentsatz der Vitalkapazität noch in der Lunge vorhanden ist. Daher gelten die Äquivalenzen: $MEF25 = FEF75$, $MEF50 = FEF50$ und $MEF75 = FEF25$.

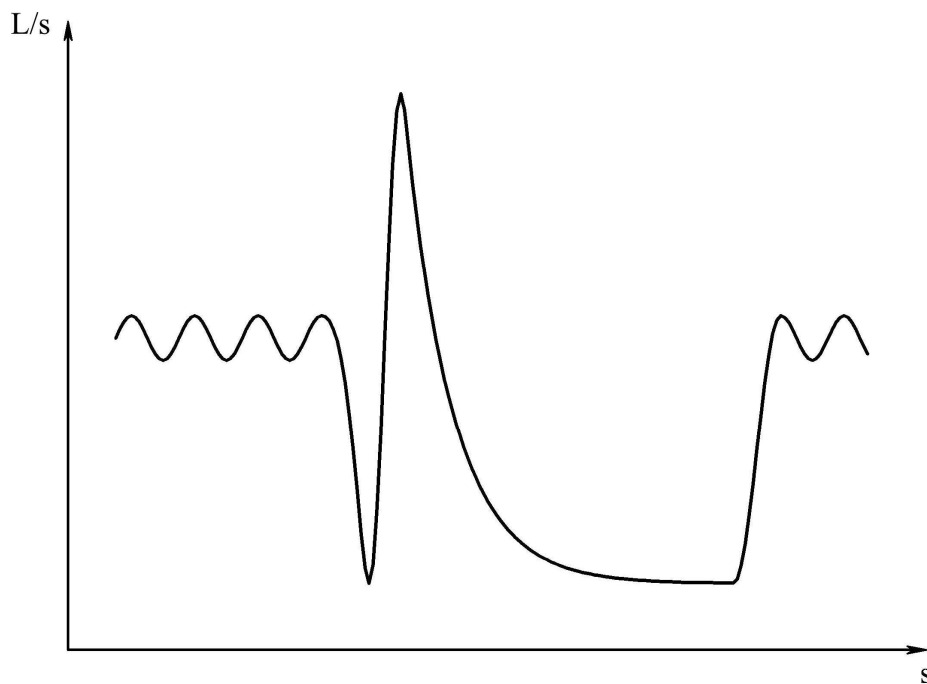


Abbildung 2: Fluss-Zeit-Diagramm eines forcierten Expirationsmanövers

2.3. Ventilationsstörungen

Zur Diagnose der Lungenfunktion werden die statischen und dynamischen Lungenvolumina sowie die Flussraten mit Normwerten verglichen. Liegt einer der Werte FVC, FEV₁, PEF oder TiffE außerhalb des vorgegebenen Referenzbereiches, kann das Vorliegen einer Ventilationsstörung angenommen werden. Referenzwerte wurden unter anderem von der European Respiratory Society [19] herausgegeben, sind aber auch von anderen Autoren [30, 31] verfügbar und wurden in mehreren Arbeiten vergleichend zusammengefasst [27, 28].

Quanjer et al. 1993 [19]	Mann	Frau
FVC [L]	5,76H - 0,026A - 4,34 ± 1,00	4,43H - 0,026A - 2,89 ± 0,71
TLC [L]	7,99H - 7,08 ± 1,15	6,60H - 5,79 ± 0,99
RV [L]	1,31H + 0,022A - 1,23 ± 0,67	1,81H + 0,016A - 2,00 ± 0,58
PEF [L/s]	6,14H - 0,043A + 0,15 ± 1,99	5,50H - 0,030A - 1,11 ± 1,48
Brändli et al. 1996 [30]		
FVC [L]	Frau _{Mittel} : $e^{(-9,457 + 2,0966\ln(H*100) + 0,0091A - 0,000152A^2)}$ Frau _{5Pz} : $e^{(-9,711 + 2,0966\ln(H*100) + 0,0111A - 0,000191A^2)}$ Mann _{Mittel} : ≤ 25 Jahre $e^{(-10,321 + 2,1685\ln(H*100) + 0,0655A - 0,001325A^2)}$ > 25 Jahre $e^{(-9,540 + 2,1685\ln(H*100) + 0,0030A - 0,000075A^2)}$ Mann _{5Pz} : ≤ 25 Jahre $e^{(-10,496 + 2,1685\ln(H*100) + 0,0655A - 0,001343A^2)}$ > 25 Jahre $e^{(-9,714 + 2,1685\ln(H*100) + 0,0030A - 0,000093A^2)}$	
PEF [L/s]	Frau _{Mittel} : $e^{(-5,790 + 1,4902\ln(H*100) + 0,0042A - 0,000082A^2)}$ Frau _{5Pz} : $e^{(-5,831 + 1,4902\ln(H*100) - 0,0127A + 0,000084A^2)}$ Mann _{Mittel} : ≤ 25 Jahre $e^{(-6,189 + 1,2965\ln(H*100) + 0,1379A - 0,002731A^2)}$ > 25 Jahre $e^{(-4,548 + 1,2965\ln(H*100) + 0,0066A - 0,000106A^2)}$ Mann _{5Pz} : ≤ 25 Jahre $e^{(-6,321 + 1,2965\ln(H*100) + 0,1250A - 0,002602A^2)}$ > 25 Jahre $e^{(-4,681 + 1,2965\ln(H*100) - 0,0062A + 0,000023A^2)}$	
Golshan et al. 2003 [31]	Mann ≥ 21 Jahre	Frau ≥ 21 Jahre
FVC [L]	Norm: 5,651H - 0,0252A - 4,093 5Pz.: 5,200H - 0,0252A - 4,093	Norm: 4,703H - 0,0246A - 3,187 5Pz.: 4,300H - 0,0246A - 3,187
PEF [L/s]	Norm: 7,759H - 0,0435A - 1,369 5Pz.: 6,100H - 0,0435A - 1,369	Norm: 6,402H - 0,039A - 1,607 5Pz.: 5,100H - 0,039A - 1,607

Tabelle 1: Vergleich von Referenzwerten (H = Körpergröße in Metern; A = Alter in Jahren; Pz. = Perzentile)

Für die hier vorliegende Untersuchung wurden die Referenzwerte von Brändli et al. [30] verwendet, da verschiedene Studien [28, 30] belegen, dass die Normwerte vieler anderer Autoren vor allem die Lungenvolumina bei Probanden kaukasischer Abstammung unterschätzen.

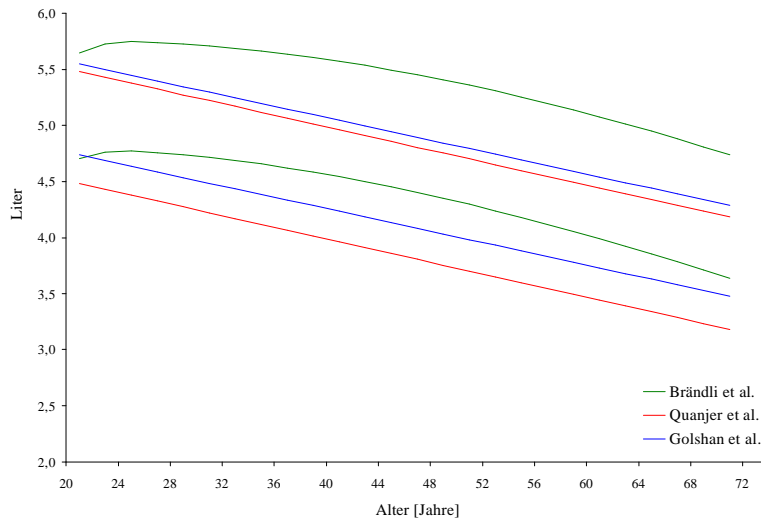
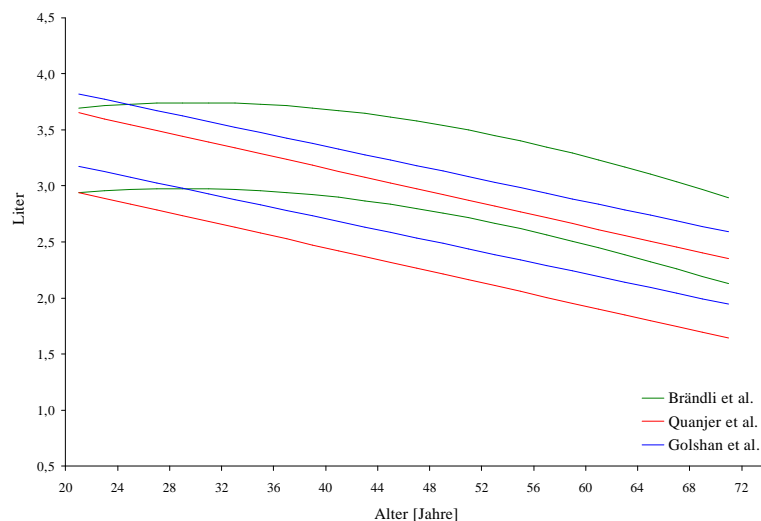


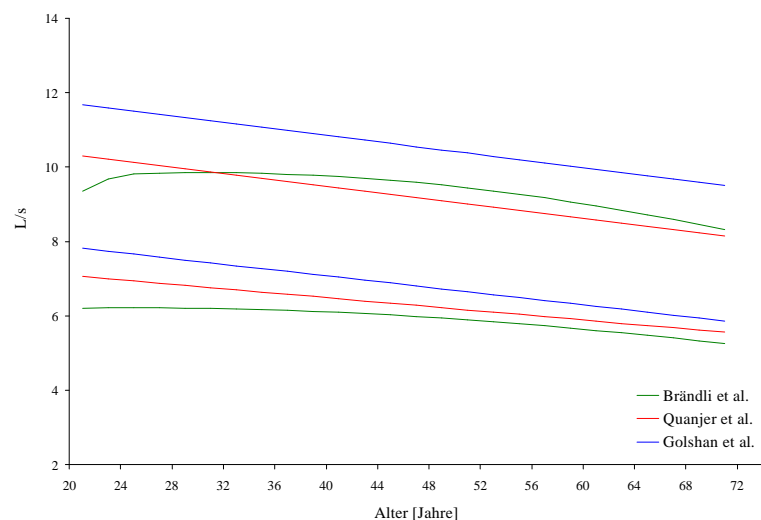
Abbildung 3:

Vergleich von Referenzwerten

A) FVC_{Norm} und $FVC_{5Pz.}$ bei einem Mann mit einer Körpergröße von 180 cm in Abhängigkeit vom Alter



B) FVC_{Norm} und $FVC_{5Pz.}$ bei einer Frau mit einer Körpergröße von 160 cm in Abhängigkeit vom Alter



C) PEF-Normwerte der verschiedenen Autoren bei Mann (180 cm) und Frau (160 cm) abgebildet in Abhängigkeit vom Alter

2.3.1. Obstruktive Ventilationsstörung

Unterschreitet der Tiffeneau-Index einen Referenzwert, der heute meist mit 70% angegeben wird, und liegt gleichzeitig die TLC im Normbereich, spricht man von einer obstruktiven Ventilationsstörung. Somit handelt es sich um ein Krankheitsbild, bei dem der Patient trotz ausreichender Lungenvolumina nicht in der Lage ist, diese genügend schnell zu expirieren. Der Obstruktion können verschiedene Erkrankungen zugrundeliegen, wie ein intrinsisches und extrinsisches Asthma (gekennzeichnet durch eine Kombination aus variabler Obstruktion durch Bronchospasmus, Dyskrie und bronchialer Hyperreagibilität), eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD; Destruktion des bronchialen Flimmerepithels, Dyskrie und Kollaps der Bronchien aufgrund der Zerstörung der Lungenstruktur durch chronische exogene Noxen, meist Zigarettenrauch), oder ein Verschluss von Bronchien durch Tumoren oder Fremdkörper.

Eine Differenzialdiagnose der Obstruktionen ist durch alleinige Spirometrie zwar nicht möglich, jedoch erhält man beispielsweise mit dem forcierte Einsekundenvolumen eine gut reproduzierbare Messgröße, die mit vielen Charakteristika obstruktiver Atemwegserkrankungen, darunter dem Langzeitüberleben und der Verlaufsprognose, eng korreliert [7, 16, 18, 19].

2.3.2. Restriktive Ventilationsstörung

Ist die Totalkapazität der Lunge unter die Norm vermindert, dabei jedoch der Tiffeneau-Index im Normbereich, so liegt eine restriktive Ventilationsstörung vor. Die Vitalkapazität alleine ist bei der Differenzierung zwischen Obstruktion und Restriktion nur von geringem Nutzen, da bei obstruktiven Störungen aufgrund inhomogener Belüftung, „air trapping“ und in der Folge gesteigertem Residualvolumen ebenfalls eine Minderung der forciert-expiratorischen Vitalkapazität vorliegen kann [19, 20]. Eine schematische Erklärung findet sich in Abbildung 3.

Auch hier kann die Spirometrie alleine nicht zwischen der Vielzahl an Ursachen differenzieren, welche zu einer restriktiven Ventilationsstörung führen können (ausgeprägte Kyphoskoliose, Lungenfibrose, Verlust von Lungengewebe etc.), liefert aber erste Hinweise auf das Vorliegen einer abnormalen Lungenfunktion.

2.3.3. Kombinierte Ventilationsstörung

Befinden sich Totalkapazität und Tiffeneauwert unterhalb der Referenzwerte, liegt also bei zu geringen statischen Lungenvolumina eine zusätzliche unverhältnismäßig starke Verminderung des Einsekundenvolumens vor, so muss man von einer Kombination von Obstruktion und Restriktion ausgehen. Diese kann z.B. durch Muskelatrophie entstehen [19]. Darüber hinaus führen schwere Lungenerkrankungen nicht selten sowohl zu einer Reduktion der atembaren Volumina als auch zu einer überproportionalen Abnahme der maximal erreichbaren Atemströmungen. So kann eine zystische Fibrose durch Atelektasenbildung neben der Obstruktion auch eine restriktive Störung verursachen.

Ogleich somit die Messung der Totalkapazität für die Differenzierung von Lungendefekten äußerst hilfreich ist [19, 20], erlaubt eine sorgfältige Analyse der spirometrischen Daten ebenfalls bereits weitgehende Aussagen - vorausgesetzt die Messungen sind valide.

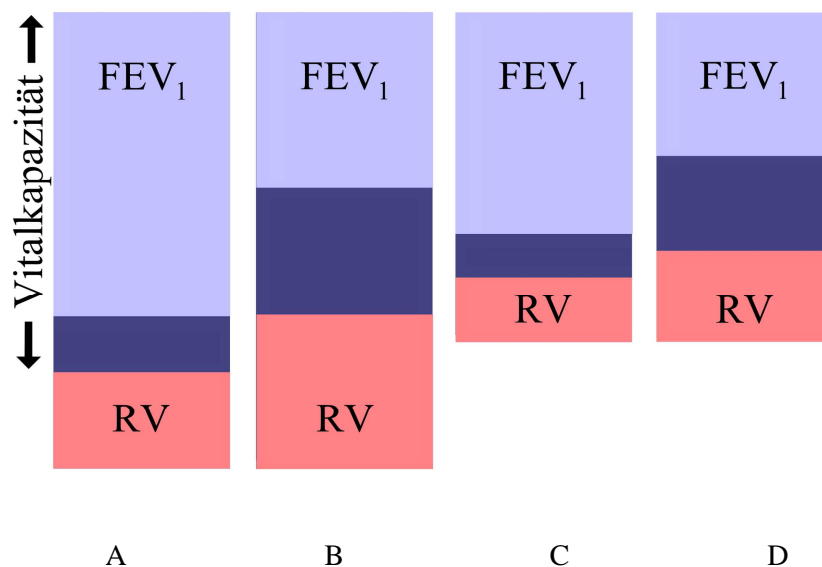


Abbildung 4: Schematische Darstellung einzelner Lungenvolumina bei Gesunden (A) bzw. Patienten mit obstruktiver (B), restriktiver (C) oder kombinierter Ventilationsstörung (D)

2.4. Häufige Probleme bei der Durchführung der Spirometrie

Ungeachtet der weiten Verbreitung der Spirometrie zeigt die Erfahrung, dass die Messung in vielen Fällen keineswegs unproblematisch ist. Dies gilt vor allem für Messungen, die vom Patienten selbst oder von wenig geschultem Personal durchgeführt werden. Vielfach werden miniaturisierte elektronische Spirometer verwendet, die über den konventionellen Peak Flow hinaus die Aufzeichnung vollständiger Fluss-Volumen-Kurven anbieten. Da die Geräte portabel sind, ist es möglich, eine große Zahl longitudinaler Messwerte eines einzelnen Patienten zu erhalten. Dies ist in der Pneumologie für die Kontrolle der Therapieeinstellung und des Verlaufs oder die telemedizinische Überwachung genauso bedeutsam wie für pharmakologische Studien oder die Kontrolle der Lungenfunktion am Arbeitsplatz zum Zwecke des arbeitsmedizinischen Monitoring.

In der Regel erfolgen die Durchführung einer forcierten Expiration und Aufzeichnung einer Fluss-Volumen-Kurve am miniaturisierten Spirometer ohne die Aufsicht technischen oder ärztlichen Personals, so dass die Plausibilität und Richtigkeit der Atemmanöver nicht von vornherein gewährleistet und allenfalls nachträglich im Rahmen des Möglichen zu erschließen sind. Offensichtlich ist jedoch die Bewertung eines Verlaufes über die Zeit, eines Zusammenhangs mit einer Exposition am Arbeitsplatz oder einem Umweltfaktor, einer therapeutischen Intervention oder einer Verlaufskontrolle zur Erkennung einer bevorstehenden Verschlechterung der Lungenfunktion (Exazerbation) in hohem Maße von der Qualität der Messwerte abhängig [5, 7].

Diese Probleme werden maßgeblich dadurch verschärft, dass in der Regel nur die Expiration aufgezeichnet wird. Niedrige Werte von PEF oder FEV₁ können jedoch sowohl durch eine Obstruktion als auch durch mangelhafte Mitarbeit zustande kommen, insbesondere, selbst bei optimaler Expiration, durch eine ungenügend tiefe Einatmung. Die visuelle Kontrolle und Bewertung dieser Kurven ist mühsam, zeitaufwendig und in den meisten Fällen vom Arzt oder technischen Personal nicht zu leisten. Ungeachtet der Limitationen einer nachträglichen Analyse steht zu erwarten, dass eine kritische Bewertung der Messwerte die klinische Interpretation wesentlich erleichtern und vor allem beschleunigen kann.

Die Akzeptabilitätsprüfung von Messungen kann nach derzeitigen internationalen Standards [1] nur unter Aufsicht erfolgen. Hierbei wird nicht nur die Kooperation, sondern auch die korrekte Körperhaltung und Position des Patienten am Mundstück durch den Beobachter gewährleistet. Bei den mobilen, vom Patienten selbst bedienten Geräten erfolgt eine Qualitätskontrolle derzeit allenfalls durch die Analyse der Variabilität wiederholter Messungen. Darüber hinaus werden elementare Kriterien, wie die Länge der Ausatemzeit, abgeprüft, die allerdings oft entweder irrelevant (im Falle einer guten Lungenfunktion) oder unrealistisch (im Falle einer schwergradig eingeschränkten Lungenfunktion) sind [10, 16]. Eine Kontrolle der Variabilität ist ferner nur eingeschränkt aussagekräftig, da eine erhöhte Streuung der Messwerte auch das Zeichen einer Atemwegsantwort, zum Beispiel als Reaktion auf geänderte Umgebungsbedingungen [13] sein kann.

3. Zielsetzung der Arbeit

Die genannten Tatsachen ließen es sinnvoll erscheinen, einen Algorithmus zu entwickeln, der spirometrische Datensätze nachträglich auf ihre Plausibilität und Akzeptabilität hin testet. Dieser Algorithmus sollte sich ausschließlich auf die dokumentierten Messwerte (PEF, MEF75, MEF50, MEF25, FVC und FEV₁) stützen und diese mit möglichst großer Spezifität und Sensitivität auf ihre Glaubwürdigkeit prüfen.

Sofern Messungen einzeln bewertet werden sollen, können nur solche Relationen zwischen Messgrößen in die Analyse einfließen, die aufgrund der pathophysiologischen Bedingungen mit Notwendigkeit oder hoher Wahrscheinlichkeit erfüllt sein müssen. Das konventionelle Kriterium der maximal akzeptablen Variabilität sollte bei Mehrfachmessungen ebenfalls berücksichtigt werden, jedoch nicht zwangsläufig erforderlich sein.

Die Aufgabenstellung lautete daher,

- ein Verfahren auszuarbeiten, mit dessen Hilfe anhand einzelner oder wiederholter expiratorischer spirometrischer Messungen (Fluss-Volumen-Kurven) die Akzeptabilität der erhaltenen Messwerte geprüft werden konnte,
- die Strategie dieses Verfahrens und die inhärenten Parameter anhand der Analyse qualitätskontrollierter Patientendaten zu entwickeln und optimieren,
- die Gültigkeit des Ansatzes durch die Überprüfung von Messungen mit definierten, willkürlichen Mängeln der Mitarbeit zu testen,
- das Verfahren in einen versatilen Algorithmus umzusetzen, der im Maximalfalle die etablierten, auf Variabilität basierenden Kriterien umfasst,
- den Algorithmus in einem Programm zu implementieren, das vorgegebene Datensätze auf ihre Akzeptabilität hin prüft,
- das Programm auf vorgegebene große Datensätze aus Studien oder telemedizinischen Überwachungen anzuwenden, um einen Eindruck von der Zuverlässigkeit der Messwerte zu erhalten.

Gegebenenfalls könnten die Parameter des Algorithmus vom Arzt geändert oder durch ein Lernverfahren schrittweise modifiziert werden, um für die typischerweise untersuchten Patientenkollektive maximale Leistung zu erbringen. So zeigten mehrere Studien, dass Referenzparameter bezüglich der Variabilität in der Spirometrie, wie zum Beispiel die

Reproduzierbarkeit des Peak Flow, unter anderem vom Alter der Patienten abhängig sind und nicht pauschal gefordert werden dürfen [16].

Darüber hinaus sollte das Verfahren auch Schlussfolgerungen auf die Art des Mitarbeitemangels zulassen, um dem Patienten bzw. Benutzer eine unmittelbare Rückmeldung darüber geben zu können, welcher Teil des Atemmanövers verbessert werden muss.

Unabhängig davon sollte der nach diesen Vorgaben entstandene Algorithmus eine deutliche Verbesserung gegenüber herkömmlichen Plausibilitätstests und einfachen Variabilitätsprüfungen darstellen, und zwar in dem Sinne, dass er mit minimaler Information hohe Spezifitäten (korrekte Erkennung plausibler Kurven) und Sensitivitäten (korrekte Erkennung unplausibler Messdaten) erreicht.

Hierbei diene die flexible Auslegung des Algorithmus mittels adjustierbarer Parameter dem Zweck, eine eventuelle spätere Integration in ein mobiles Spirometer der nächsten Generation zu erleichtern. In diesem Spirometer könnten die während oder nach Messung feststellbaren Indizien für Mitarbeitemängel durch entsprechende elektronische Ausgabe in sprachliche und visuelle Hinweise oder Anleitungen für den Patienten zwecks korrekter Durchführung umgesetzt werden.

4. Methoden

4.1. Auswahl der Patienten

4.1.1. Einschlusskriterien

In den experimentellen Teil der Untersuchung eingeschlossen wurden einerseits lungengesunde Probanden, andererseits Patienten mit einer der obstruktiven Lungenerkrankungen Asthma bronchiale, zystischer Fibrose (CF) oder COPD. Die Diagnose dieser Erkrankungen musste zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses pneumologisch-fachärztlich gesichert sein.

Des Weiteren wurden nur Probanden in die Studie aufgenommen, die sich schriftlich mit dem damit für Sie verbundenen Zeitaufwand einverstanden erklärten und keine Einwände gegen den Versuchsablauf und die anonymisierte Archivierung der gemessenen Daten erhoben. Ein Muster der Einwilligungserklärung findet sich im Anhang (siehe A.2.).

4.1.2. Ausschlusskriterien

Patienten wurden nicht in die Studie eingeschlossen werden, wenn sie

- 1.) unter 18 Jahre alt waren,
- 2.) unfähig waren, die erforderlichen Atemmanöver in ausreichender Qualität zu absolvieren,
- 3.) eine akute Exazerbation ihrer Erkrankung aufwiesen.

4.2. Abbruchkriterien

Die Messreihe konnte jederzeit auf individuellen Wunsch und ohne Nennung spezieller Gründe von Seiten des Probanden abgebrochen werden. Als weitere Abbruchkriterien wurden definiert:

- 1.) unerwartete und schwerwiegende Komplikationen durch die Untersuchung
- 2.) Noncompliance bzw. Unfähigkeit, die Messungen adäquat durchzuführen
- 3.) Platzangst des Probanden im Ganzkörperplethysmographen
- 4.) mehr als 20 durchgeführte forcierte Expirationsmanöver innerhalb eines halben Tages
- 5.) Schwindelgefühl oder Synkope

4.3. Messungen

Nachdem die Probanden schriftlich und mündlich über den Zweck und die Durchführung der Studie aufgeklärt wurden und ihre freiwillige Teilnahme mittels einer Unterschrift auf dem Patienteneinwilligungsbogen bestätigten, führten sie im experimentellen Teil der Untersuchung unter Aufsicht 3 korrekte forcierte Expirationsmanöver sowie jeweils 3 Manöver mit den unter 4.3.2. aufgeführten kontrollierten Fehlern bzw. Mitarbeitermängeln durch.

4.3.1. Durchführung der Messungen ohne definierte Mängel

Die korrekte Durchführung eines forcierten Expirationsmanövers, wie unter Punkt 2.2.2. beschrieben, wurde den Studienteilnehmern von einem Arzt oder technischem Personal erklärt und bei Bedarf mehrfach vorgeführt. Während der Messung wurden die Probanden durch Zurufe motiviert, eine maximale Leistung zu erbringen. Bei allen Messungen wurde dabei auf die korrekte Sitzhaltung der Probanden und auf die Unterbindung der Nasenatmung durch eine Nasenklemme geachtet, um die gewonnenen Daten nicht zu verfälschen [1, 2, 3, 19, 22].

Des Weiteren wurde zu eng anliegende Kleidung gelockert und darauf geachtet, dass der Patient in den letzten zwei Stunden weder größere Mahlzeiten zu sich genommen noch geraucht, Alkohol getrunken oder sich körperlich stark belastet hatte [19, 21, 22].

Bei Fehlerhaftigkeit einer Messung, beispielsweise durch Husten, wurde das Manöver wiederholt, so dass am Ende dieser Messreihe stets 3 korrekt ausgeführte forcierte Expirationsmanöver und die jeweils zugehörigen Datensätze, inklusive Fluss-Volumen-Kurve, für die weitere Analyse zur Verfügung standen.

4.3.2. Durchführung der Manöver mit definierten Mängeln

1.) Ungenügende Inspiration vor der Expiration

Dabei sollte der Proband vor dem forcierten Expirationsmanöver etwa einen halben bis einen Liter Luft weniger inspirieren, als ihm maximal möglich wäre, dann jedoch so kräftig und schnell wie möglich die gesamte eingeatmete Luft ausatmen. Dieses Manöver führte zu einer formal korrekten Fluss-Volumen-Kurve, deren Messwerte jedoch durchwegs zu niedrig lagen.

Ziel dieses Manövers war es, zu prüfen, inwieweit sich die Form der Fluss-Volumen-Kurve durch diese Modifikation änderte und inwieweit dieser Mitarbeitermangel sich in der Variabilität der Messwerte niederschlug.

2.) Submaximale Expiration nach maximaler Inspiration

Die forcierte Ausatmung sollte initial korrekt erfolgen, jedoch etwa einen halben bis einen Liter zu früh abgebrochen werden.

Mit diesem Manöver sollte einer der häufigsten Fehler simuliert werden, der zur Unterschätzung der FVC und korrespondierend dazu zur Überschätzung der mittelexpiratorischen Flüsse führt, da diese relativ zum expirierten Gesamtvolumen zu früheren Zeitpunkten der Ausatmung abgelesen werden als es korrekt der Fall wäre.

3.) Mangelnde Anstrengung während der gesamten Ausatmung

Hierbei kam es darauf an, dass der Proband durch eine submaximale Anstrengung zwar stets submaximale Flussraten erzeugte, jedoch bis zum Ende ausatmete und somit die typisch abfallende Form der Fluss-Volumen-Kurve bestehen blieb. Das insgesamt ausgeatmete Volumen FVC entsprach dem Maximum, so dass die resultierende Kurve hinsichtlich FEV₁ sowie der Flussraten obstruktiv erschien.

Bei der Durchführung der bewusst mit einem Fehler behafteten Messungen wurde darauf geachtet, dass der jeweilige definierte Mitarbeitsmangel isoliert auftrat und die Einzelmessungen einer Mitarbeitskategorie so weit als möglich einander ähnlich waren, so dass die jeweils 3 entstandenen Kurven für den Betrachter hinsichtlich ihrer geringen Variabilität plausibel erschienen. Bei ungenügender Durchführung einer Messung seitens des Probanden (Hustenreiz, falsches Atemmanöver, zu übertriebener Fehler etc.) wurde die jeweilige Messung wiederholt. Somit lagen in jeder Kategorie 3 für die weitere Analyse verwendbare Datensätze bzw. Fluss-Volumen-Kurven vor.

Die aus korrekten plus fehlerhaften Manövern resultierenden 12 Messungen wurden zusammen mit Alter, Größe, Gewicht, Geschlecht und der Information über eine eventuelle Atemwegs- und Lungenerkrankung des Probanden in einer Tabelle anonymisiert festgehalten.

Musste die Messreihe aus einem der oben genannten Gründe abgebrochen werden, so wurden alle bis dahin gemessenen Daten als Einzelmessungen zur Überprüfung des Algorithmus herangezogen.

4.3.3. Verwendete Geräte

4.3.3.1. Experimenteller Teil

Um die Messgenauigkeit hoch zu halten, wurde im experimentellen Teil der Untersuchung ein stationärer Ganzkörperplethysmograph für die Aufzeichnung der Fluss-Volumen-Kurven verwendet. Die Messung erfolgte außerdem unter Aufsicht einer medizinisch-technischen Assistentin und des Doktoranden.

Alle Messungen des experimentellen Teils der Studie inklusive der Validierung wurden, um die gerätebedingte Variabilität zu minimieren, am selben Gerät durchgeführt, wie von Künzli und Kollegen [18] empfohlen. Das Gerät erfüllte die international geforderten Qualitätskriterien [1, 2, 3, 19]:

- 1.) Es war in der Lage, Ausatemzeiten von ≥ 15 s aufzuzeichnen.
- 2.) Lungenvolumina von bis zu ≥ 8 L konnten bei Flussraten zwischen 0 und 14 L/s mit einer Genauigkeit von $\pm 3\%$ erfasst werden.
- 3.) Das Display zeigte sowohl Fluss-Volumen-Kurven als auch die zugehörigen Volumen-Zeit-Kurven an.
- 4.) Das Gerät wurde täglich mindestens einmal kalibriert.

4.3.3.2. Messungen aus anderen Quellen

Die später zur Testung des finalen Algorithmus verwendeten Datensätze (z.B. die Messungen aus der Telemedizin der Mukoviszidose-Ambulanz), wurden an einem mobilen Spirometer der Marke Jaeger/Viasys vom Typ „SpiroPro“ durchgeführt. Dieses erfüllt laut Herstellerangaben die folgenden Anforderungen:

- 1.) Flussraten von 0,1 L/s bis 16 L/s können aufgezeichnet werden.
- 2.) Es können Volumina von 0,1 L bis 8 L gemessen werden.
- 3.) Genauigkeit: $\pm 3\%$ oder 0,4 L/s; $\pm 3\%$ oder 0,05 L
- 4.) Auflösung: 5 mL/s; 1 mL

5. Ergebnisse

5.1. Charakteristika der Patienten

Insgesamt 45 Probanden wurden in die komplette Messreihe mit 12 Einzelmessungen eingeschlossen. Einer dieser Probanden brach die Messreihe nach 9 Manövern ab. Ein weiterer Proband konnte in der Reihe mit frühzeitig abgebrochener Expiration nur 2 Datensätze liefern.

Die Messwerte dieser 45 Probanden dienten als Grundlage für den Entwurf des Algorithmus. Ihre Charakteristika sind in Tabelle 1 gegeben.

	Gesamt-kollektiv	Gesund	Asthma	CF	COPD
Anzahl n	45	16	9	15	5
Geschlecht w/m	21/24	9/7	5/4	6/9	1/4
Alter [Jahre] w/m Mittel (SD)	40,9/41,4 41,2 (13,5)	37,0/30,6 34,2 (10,2)	52,6/47,5 50,3 (13,7)	33,2/38,0 36,1 (7,3)	65,0/61,7 62,4 (2,7)
Größe [cm] w/m Mittel (SD)	165,9/180,0 173,5 (9,6)	169,7/180,6 174,4 (7,7)	162,6/181,7 171,1 (11,7)	162,5/180,3 173,2 (11,8)	170,0/176,7 175,4 (4,4)
BMI [kg/m ²] w/m Mittel (SD)	22,1/22,7 22,4 (3,0)	22,1/23,1 22,5 (2,3)	24,0/23,0 23,6 (2,8)	18,7/22,1 20,7 (2,1)	32,9/22,9 24,9 (5,1)

Tabelle 2: Anthropometrische Kenngrößen

Weiteren 134 Personen war es aus zeitlichen oder körperlichen Gründen nicht möglich, die gesamte Messreihe zu absolvieren. Sie konnten jedoch korrekt durchgeführte Einzelmessungen abliefern bzw. erklärten sich damit einverstanden, dass Messdaten, welche bei ihnen im Rahmen einer arbeitsmedizinischen Untersuchung aufgezeichnet wurden, für die Studie Verwendung fanden.

Die Daten dieser Personen wurden zusätzlich zur Ermittlung der physiologischen Relationen herangezogen, welche die Grundlage des Algorithmus bildeten.

5.2. Manöverzahlen

Es ergab sich somit folgende Anzahl an Manövern, die für die Optimierung des Algorithmus und dessen Überprüfung zur Verfügung stand:

	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	ungenügende Expiration	ungenügende Compliance	gesamt
Gesund	48	48	48	48	192
COPD	15	15	15	15	60
CF	45	45	44	45	179
Asthma	27	28	27	24	106
gesamt	135	136	134	132	537

Tabelle 3: Manöverzahlen der 45 Probanden, die die gesamte Messreihe begannen

	korrekte Manöver
Gesund	137
COPD	28
CF	0
Asthma	156
gesamt	321

Im Einzelnen setzen sich die 321 Manöver wie folgt zusammen:

1 x 33 Manöver 1 x 18 Manöver 1 x 10 Manöver
 1 x 9 Manöver 1 x 7 Manöver 3 x 5 Manöver
 35 x 3 Manöver 33 x 2 Manöver 58 x 1 Manöver

Tabelle 4: Manöverzahlen der Probanden, welche nur Einzelmessungen ablieferten

	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	ungenügende Expiration	ungenügende Compliance	gesamt
Gesund	185	48	48	48	329
COPD	43	15	15	15	88
CF	45	45	44	45	179
Asthma	183	28	27	24	262
gesamt	456	136	134	132	858

Tabelle 5: Manöverzahlen des Gesamtkollektivs

5.3. Entwicklung des Algorithmus

5.3.1. Vorüberlegungen

Zunächst wurden Faktoren und Relationen zwischen Messgrößen gesucht, die in einer korrekten Fluss-Volumen-Kurve erfüllt sein müssen, damit diese als plausibel angenommen werden kann. Dabei wurden bewusst jene Faktoren ausgeschlossen, die bei der Auswertung von Datensätzen der zur Zeit verfügbaren Miniaturspirometer im Nachhinein nicht mehr zu eruieren sind, wie zum Beispiel die Dauer der Expiration, die Inspiration oder die Details des Verlaufs der Fluss-Volumen-Kurve, welche von den Geräten in der Regel nicht aufgezeichnet wird. Daraus ergab sich, dass der Algorithmus so weit als möglich mit folgenden sechs Eckdaten arbeiten sollte:

- forcierte Vitalkapazität (FVC)
- forciertes Einsekundenvolumen (FEV_1)
- Peak Flow (PEF)
- MEF75
- MEF50
- MEF25

Zunächst wurden die folgenden elementaren Bedingungen formuliert, die an eine Fluss-Volumen-Kurve zu stellen sind, um diese überhaupt als plausibel deklarieren zu können:

1.) Die Kurve muss abfallen; daher: $MEF75 > MEF50 > MEF25$

Da bei einer korrekt ausgeführten forcierten maximalen Expiration die elastische Rückstellkraft der Lunge und des Thorax im Laufe der Expiration abnehmen, und der Durchmesser der Atemwege ebenfalls kleiner wird, verringert sich die Flussrate mit der Dauer der Expiration zwangsläufig. Kurzzeitige, geringfügige Anstiege der Kurve sind als physiologische Variabilität zu deuten und beispielsweise durch Instabilitäten bedingt.

Weiterhin stellen die in einem forcierten Expirationsmanöver zeitlich früh gemessenen Flussraten, inklusive des Peak Flow, ein Abbild der Luftströmung in der Trachea und den großen Bronchien dar. Diese ist vor allem beim Gesunden häufig turbulent und nicht laminar [19, 22, 23]. Dadurch entstehen in der anfänglichen Expirationsphase häufig geringe Schwankungen. Ungeachtet dieser Phänomene sollte die Flussrate MEF75 immer größer sein als die Rate MEF50, diese wiederum größer als MEF25.

Fluss-Volumen-Kurven, die zwischenzeitlich ansteigen, weisen in jedem Fall auf eine ungenügende Mitarbeit hin, wobei ungünstigstenfalls der Peak Flow zwischen MEF75 und MEF50 zu liegen kommt.

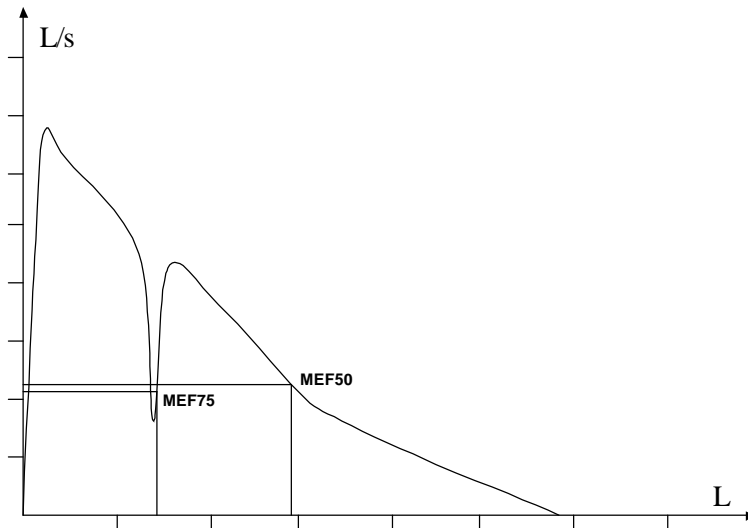
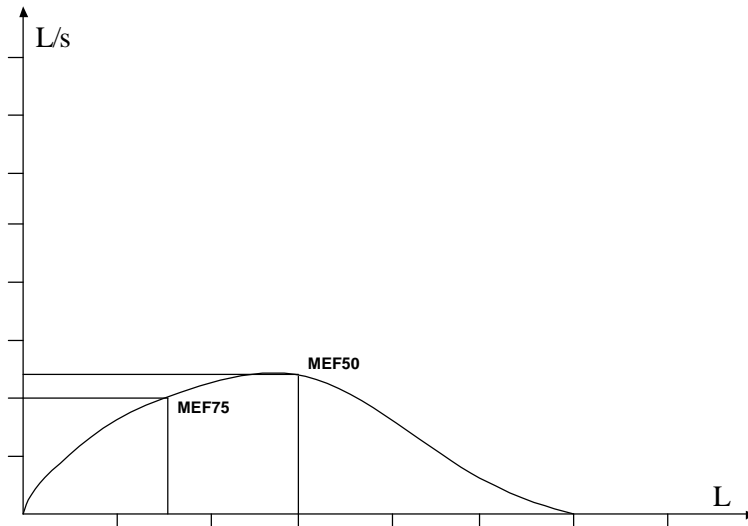


Abbildung 5:

Inkorrekte Fluss-Volumen-Kurven, bei denen $MEF75 > MEF50$ nicht gilt

A) Husten im Bereich eines expirierten Volumens von 25% FVC



B) Submaximale Flussraten z.B. bei ungenügender Mitarbeit

2.) $PEF > \text{Faktor} * MEF75$, wobei Faktor (= A) ≥ 1

Der Peak Flow als maximal erreichte Flussrate einer forcierten Expiration wird aus den oben genannten Gründen in aller Regel kurz nach Beginn der Expiration angenommen. Bei korrekt durchgeführten Manövern vergehen vom Zeitpunkt einer Flussrate von 10% des Peak Flow bis zum Erreichen desselben etwa 25 - 175 ms.

Somit wird er vor der Ausatmung von 25% der FVC, das heißt vor der Messung des MEF75 erreicht. Daraus wiederum folgt, dass der Peak Flow um einen Faktor ($= A$) größer sein sollte als der MEF75, um als korrekt angenommen zu werden. Der Faktor A nimmt dabei Werte ≥ 1 an, welche noch zu bestimmen sind und die Mindestforderung an Plausibilität beinhalten, möglicherweise in Abhängigkeit von anderen Bedingungen wie dem (vermuteten) Grad der Obstruktion. Somit kann der Quotient der gemessenen Werte von PEF und MEF75 errechnet und mit dem vorgegebenen Schwellenwert A verglichen werden.

Ein Peak Flow, der verhältnismäßig spät erzielt wird, liegt zeitlich und somit auch quantitativ näher am Wert MEF75. Ein kleiner Quotient von PEF und MEF75 kann Ausdruck eines zu langsam begonnenen Expirationsmanövers sein. Die Analyse des Problems wird dadurch erschwert, dass die gängigen Messgeräte den Zeitpunkt, zu dem der PEF erreicht wird, nicht ausgeben und daher eine einfache zeitliche Zuordnung nicht möglich ist.

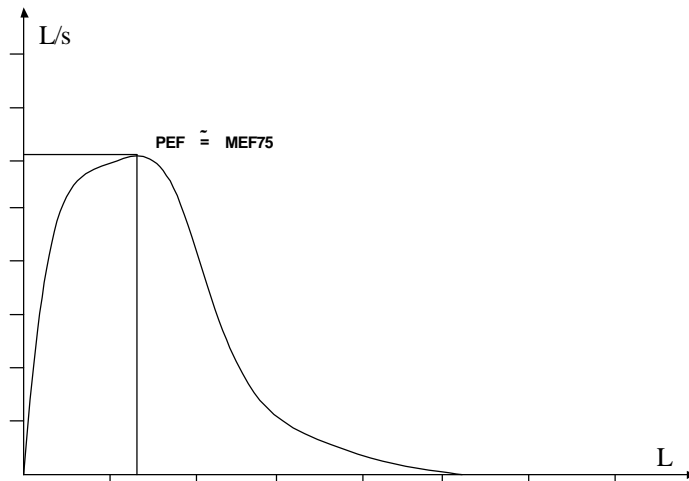
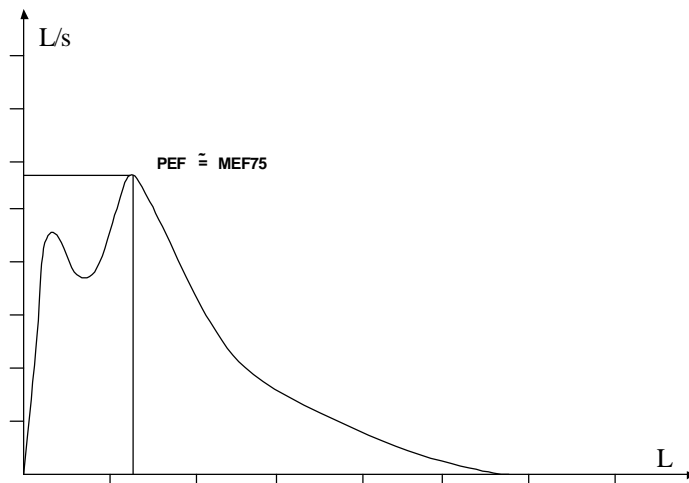


Abbildung 6:

Inkorrekte Fluss-Volumen-Kurven, bei denen $PEF > A * MEF75$ nicht gilt

A) Initialer Mangel an Anstrengung



B) Husten vor Erreichen des Peak Flow

3.) Die Kurve muss konkave Form haben oder geradlinig abfallen, nie jedoch konvex;

daher: $MEF50 \geq 2 \cdot MEF25$

Da eine korrekt aufgezeichnete Fluss-Volumen-Kurve aufgrund der expiratorischen Flussbegrenzung am Ende der Expirationsphase stets einen konkaven oder geradlinigen Verlauf annimmt, nie jedoch einen konvexen, müssen die Werte der Geraden, die sich durch Extrapolation des Verlaufs zwischen MEF50 und MEF25 ergibt, für Volumina jenseits von MEF25 stets unterhalb der realen Fluss-Volumen-Kurve liegen oder deckungsgleich mit ihr sein. Dies impliziert, dass der Schnittpunkt dieser Geraden mit der x-Achse (FVC'), bei einem kleineren oder dem gleichen Volumen liegen muss wie der reale Schnittpunkt der Fluss-Volumen-Kurve mit der Abszisse (FVC).

Die Gleichung der extrapolierten Geraden $G(x)$ lautet mit Steigung m und Achsenabschnitt n :

$$G(x) = m \cdot x + n = \frac{MEF25 - MEF50}{0,5 \cdot FVC} \cdot x + MEF50$$

Deren Schnittpunkt der Geraden mit der x-Achse, genannt FVC', errechnet sich daraus zu:

$$0 = \frac{MEF25 - MEF50}{0,5 \cdot FVC} \cdot FVC' + MEF50 \quad \Rightarrow \quad FVC' = \frac{-MEF50 \cdot 0,5 \cdot FVC}{MEF25 - MEF50}$$

Da nun $FVC' \leq FVC$ gelten muss, ergibt sich:

$$\frac{MEF50 \cdot 0,5 \cdot FVC}{MEF50 - MEF25} \leq FVC \quad \Rightarrow \quad \frac{FVC}{0,5 \cdot FVC} = 2 \geq \frac{MEF50}{MEF50 - MEF25} \quad \Rightarrow$$

$$MEF50 \geq 2 \cdot MEF25$$

Ist also der $MEF50 < 2 * MEF25$, so verläuft die Fluss-Volumen-Kurve zwischen diesen Werten konvex. Sie fällt somit gegen Ende der Expiration überproportional ab, was in der Regel als Hinweis auf eine ungenügende Anstrengung am Ende des Manövers zu interpretieren ist.

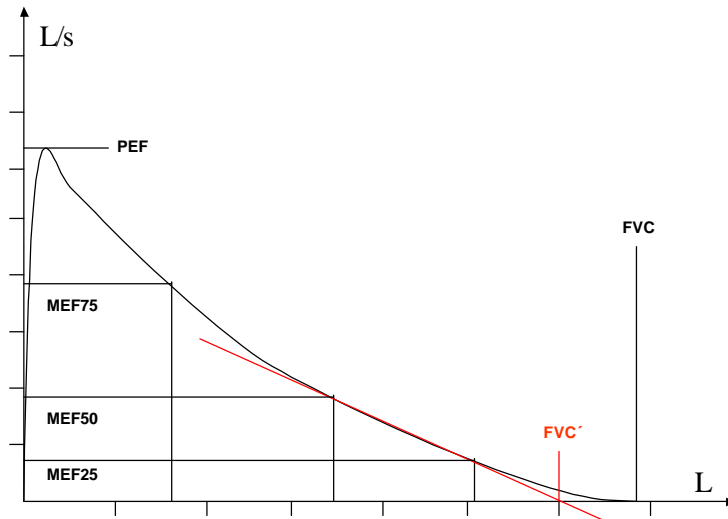
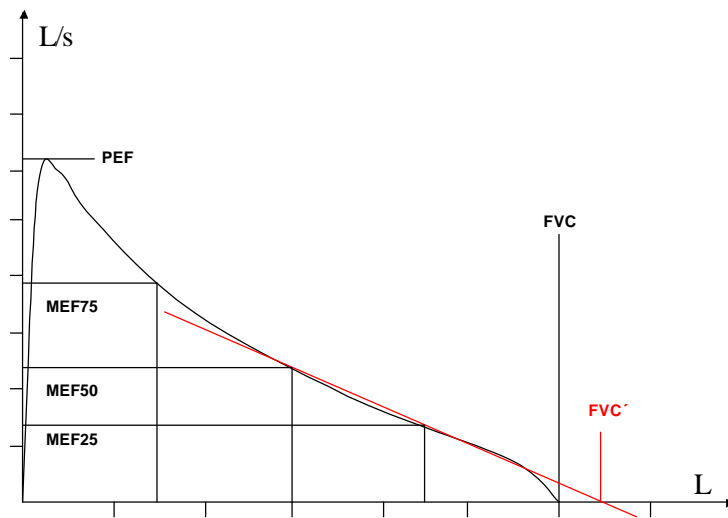


Abbildung 7:

Darstellung des Quotienten $MEF50/MEF25$

A) Bei einem korrekten Kurvenverlauf



B) Bei einer vorzeitig abgebrochenen Expiration

4.) Der Tiffeneau-Index darf einen Grenzwert (= G) nicht überschreiten.

Da es unter Normalbedingungen nicht möglich ist, die gesamte Vitalkapazität innerhalb einer Sekunde auszuatmen (Ausnahme: schwergradige restriktive Ventilationsstörungen, z.B. bei Lungenfibrose), ist es ebenfalls nicht möglich, dass der Tiffeneau-Index (FEV_1/FVC) den Wert 1 erreicht. In der Praxis bedeutet dies, dass der Tiffeneau-Index einen Grenzwert $G < 1$ nicht überschreiten sollte.

Werte des Tiffeneau-Index nahe 1 sind in der Regel als Ausdruck einer vorzeitig abgebrochenen Expiration zu werten. Beispielsweise ist der Wert von FVC gleich dem von FEV₁, wenn die Ausatmung bereits nach einer Sekunde abgebrochen wird, ein bei unbeaufsichtigten Messungen keineswegs seltener Fehler.

Die Kriterien 1. - 4. entsprechen elementaren Forderungen an die Plausibilität einer Fluss-Volumen-Kurve, die bei visueller Auswertung intuitiv herangezogen, selten jedoch explizit formuliert werden. Die in internationalen Richtlinien und der Literatur gängigen Kriterien hingegen fußen primär auf der Reproduzierbarkeit kurzzeitig wiederholter Messungen:

5.) Eine ausreichende Reproduzierbarkeit sollte gegeben sein

Wie in vorangegangenen Studien [5] gezeigt, kann zur Ermittlung der Plausibilität einer Fluss-Volumen-Kurve auch die Reproduzierbarkeit einzelner Messwerte, die innerhalb eines festgelegten Zeitraumes erhoben wurden, herangezogen werden. Der FEV₁ ist hierfür am besten geeignet, da er in der Regel gut reproduzierbar und den geringsten Schwankungen unterworfen [5, 7, 16, 19] ist. Doch auch der Peak Flow und die forcierte Vitalkapazität FVC sollten innerhalb eines kurzen Zeitraumes nur eine geringe Schwankungsbreite aufzeigen. Grenzwerte der zulässigen Schwankungsbreite wurden von verschiedenen Autoren angegeben [1, 2, 3, 5, 19, 24, 25].

Inwieweit derartige Reproduzierbarkeitskriterien von geriatrischen oder in ihren geistigen Fähigkeiten geminderten Personen erfüllt werden können, soll zu einem späteren Zeitpunkt diskutiert werden (vgl. 6.3.1.).

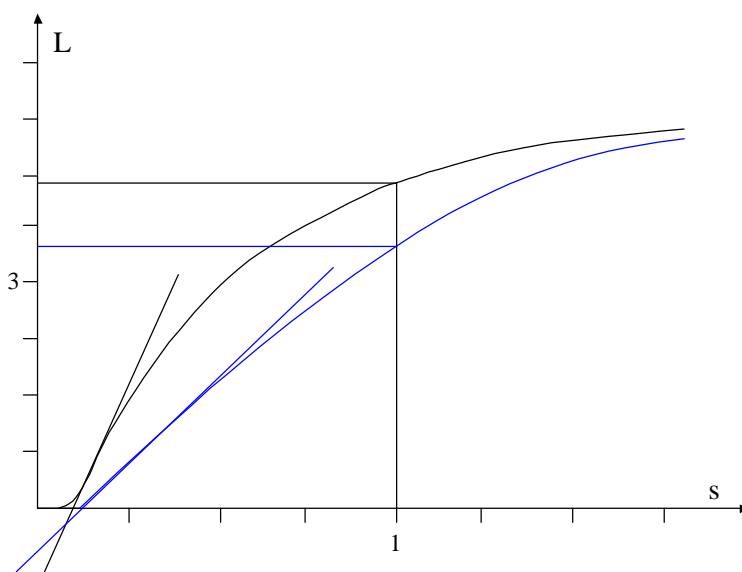
Neben den genannten Kriterien wurden bei der Entwicklung des Algorithmus weitere Relationen zwischen verschiedenen Messgrößen auf ihre Brauchbarkeit hin eruiert. Diese Quotienten beruhen ebenfalls auf Plausibilitätsüberlegungen, sind jedoch mehr abgeleiteter Natur und tragen einen stärkeren empirischen Charakter. Folgende weitere Relationen wurden auf ihre potenzielle Relevanz und Aussagekräftigkeit in dem zu entwickelnden Algorithmus getestet:

6.) PEF/TIFF > Mindestwert (= B)

Beim lungengesunden Probanden gibt es je nach Geschlecht, Alter und Körpergröße sowie Trainingszustand einen Mindest-Peak Flow, das heißt ein Grenzwert B des Peak Flow wird nicht unterschritten. Andererseits erreicht der Tiffeneau-Index *per definitionem* maximal den Wert 1. Somit liegt auch der Quotient PEF zum (dimensionslosen) Tiffeneau-Index TIFF mindestens beim Wert B.

Sinn des Bezugs auf den Tiffeneau-Index war es, einen eventuell durch Mitarbeit reduzierten PEF-Wert auch ohne Bezug auf MEF75 zu erkennen und dabei die aufgrund der Volumenintegration stabileren Werte von FEV₁ und FVC zugrunde zu legen. Ein Mangel an initialer, maximaler Anstrengung würde somit vermutlich den PEF-Wert stärker reduzieren als den Wert von FEV₁ und den Tiffeneau-Index, vollständige Ausatmung und korrektes FVC vorausgesetzt [19].

Bei Patienten mit obstruktiver Ventilationsstörung ist der Peak Flow oftmals deutlich gemindert, doch sinkt auch FEV₁ und damit der Tiffeneauwert [16]. Daher wäre zu vermuten, dass auch hier ein bestimmter Grenzwert des Quotienten von PEF und TIFF nicht unterschritten werden darf, sofern die Ausatmung korrekt erfolgte.



Bei initialem Mangel an Anstrengung sinkt der PEF stärker als das FEV₁. In diesem Beispiel fällt der Peak Flow von 12 L/s auf 5 L/s (Faktor 0,417), während das FEV₁ von 4,35 L auf 3,50 L absinkt (Faktor 0,805). Der Quotient PEF/TIFF wird kleiner.

Auch bei ungenügender Ausatmung sinkt der Quotient (doch nur geringfügig) ab, da der Tiffeneau-Index im Nenner steigt.

Abbildung 8: Darstellung des Quotienten PEF/TIFF

7.) PEF/FEV₁ > Mindestwert (= C)

Wie bei der Erörterung des Quotienten PEF/TIFF aufgeführt, kann auch FEV₁ zur Bezugnahme verwandt werden, da der FEV₁-Wert bei Obstruktion zusammen mit dem expiratorischen Spitzenfluss sinkt. Auch hier liegt die Vermutung nahe, dass ein Grenzwert C bei korrekt ausgeführtem forciertem Expirationsmanöver nicht unterschritten werden darf. Der Bezug auf FEV₁ eliminiert die Abhängigkeit von der Notwendigkeit einer vollständigen Ausatmung. Andererseits könnte die Sensitivität geringer als bei Bezug auf TIFF sein. Im Falle unvollständiger Ausatmung bewirkt nämlich der Bezug auf TIFF wegen des dann fälschlich großen Tiffeneauwertes eine stärkere Reduktion des Quotienten von PEF zu TIFF als des Quotienten von FEV₁ zu TIFF.

Es ist bekannt, dass, korrekte Durchführung des Manövers vorausgesetzt, bei leichtgradiger Atemwegsobstruktion der FEV₁ sensitiver ist, das heißt stärker absinkt als der Peak Flow [16]. Daraus

würde eine Erhöhung des Quotienten PEF/FEV_1 resultieren, so dass auch hier die Vermutung nahe liegt, dass ein Wert C von diesem Quotienten nicht unterschritten werden darf, um glaubwürdig sein zu können.

8.) $PEF/FVC > \text{Mindestwert} (= D)$

Auch dieses Kriterium erschien sinnvoll, im Hinblick auf seine Verwendbarkeit in einem Algorithmus getestet zu werden. Sinkt der Quotient PEF/FVC unter einen Wert D, so steht zu vermuten, dass der Beginn der Ausatmung unzureichend und somit der PEF zu niedrig war. Hierbei eliminiert die Bezugnahme auf FVC die Abhängigkeit von der Tatsache, dass auch der Wert von FEV_1 von der initialen Anstrengung abhängt. Andererseits wird eine vollständige Ausatmung erfordert. Im anderen Falle ist der Wert von FVC zu niedrig und somit der Quotient zu hoch, mit der Folge, dass das Kriterium fälschlicherweise erfüllt ist.

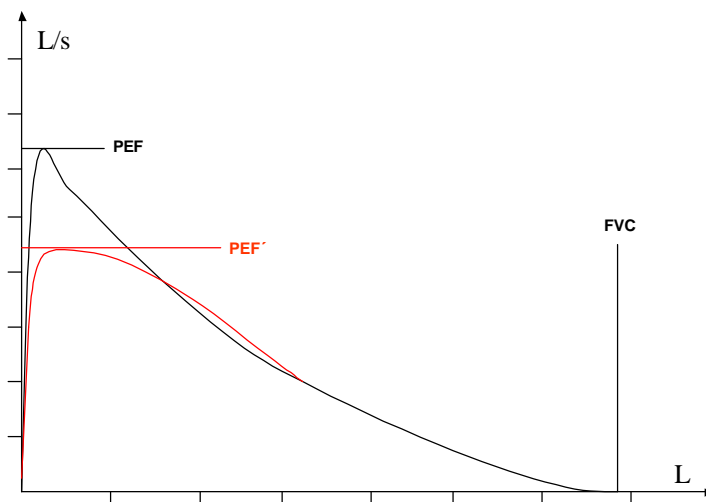


Abbildung 9:

Darstellung des Quotienten PEF/FVC

Bei einem Mangel an initialer Anstrengung sinkt vor allem der Peak Flow und somit (bei vollständiger Expiration) auch der Quotient PEF/FVC .

In den genannten multiplen Abhängigkeiten äußert sich die Tatsache, dass Mitarbeitsmängel in der Regel mehrere Messgrößen affizieren. Es steht daher von vornherein zu erwarten, dass ein einzelnes Kriterium nicht ausreicht. Ein besonderes Problem stellt eine korrekt geatmete expiratorische Fluss-Volumen-Kurve dar, der jedoch eine ungenügende Inspiration vorherging und deren Volumina aus diesem Grunde erniedrigt sind (dies entspricht dem willentlichen Manöver partieller Fluss-Volumen-Kurven).

Zu erwarten ist, dass Manöver mit einer ungenügenden Einatmung eine relativ hohe Variabilität zeigen und daher über ein derartiges Kriterium relativ gut erkannt werden können. Darüber hinaus liegt die einzige weitere Möglichkeit zur Fehlererkennung darin, dass die expiratorische Kurvenform sich zu unwahrscheinlichen Werten hin ändert.

5.3.2. Vorgehen zur Algorithmusoptimierung

Ziel war es, die durch Vorüberlegung gefundenen Kriterien auf ihre Eignung in einem Algorithmus zur Unterscheidung plausibler und unplausibler Messungen zu prüfen, sowie die wesentlichen Kriterien zu identifizieren. Zu diesem Zweck wurde der Algorithmus unter Verwendung des gewonnenen Datensatzes in mehreren Schritten systematisch entwickelt und optimiert.

Zunächst wurde ein Verfahren entworfen, in dem alle in den oben skizzierten Vorüberlegungen dargestellten Kriterien, mit Ausnahme der Reproduzierbarkeit, hintereinandergeschaltet, das heißt sequentiell abgeprüft wurden und somit in ihrer Gesamtheit gefordert waren. Hierbei zeigte sich als erstes, dass es günstig bzw. ratsam war, zu Beginn eine vom Tiffeneauwert der jeweiligen Messung abhängige Verzweigung einzuführen.

Der Grund hierfür war, dass sich die Relationen zwischen den Messgrößen bei abnehmendem Tiffeneau-Index TIFF in ihrer Wertigkeit deutlich unterschieden, das heißt die Kriterien vom Obstruktionsgrad abhingen. Die für die Aufteilung gewählte Grenze von TIFF wurde zunächst auf 74,5% gelegt, da alle in die Studie aufgenommenen atemwegsgesunden Probanden oberhalb und alle Patienten mit Atemwegsobstruktion unterhalb dieses Wertes lagen. Es sei darauf hingewiesen, dass diese aufgrund des vorhandenen Datensatzes gelegte Grenze keinen interpretativen oder gar diagnostischen Wert besitzt, sondern lediglich dazu diente, Spezifität und Sensitivität des entstehenden Algorithmus zu verbessern. Eine Messung, die den Zweig „TIFF < 74,5%“ des Algorithmus durchläuft, wird im Rahmen des dargestellten Algorithmus als „obstruktiv“ bezeichnet, unabhängig von der klinischen, vom Alter abhängigen Wertung einer obstruktiven Ventilationsstörung.

Das Verfahren wurde so angelegt, dass bei Nichterfüllung eines der Kriterien die gesamte Messung als unplausibel deklariert wurde. Durch Optimierung der einzelnen Grenzwerte und durch Elimination nicht relevanter Bedingungen sollte die Spezifität möglichst hoch bzw. die Zahl der fälschlich als unplausibel deklarierten Manöver niedrig gehalten werden.

Die Variabilitätskriterien wurden als optionale, nachgeschaltete Kriterien hinzugefügt, da der Algorithmus auch bei Einzelmessungen Ergebnisse liefern sollte.

Sofern im Folgenden bei einzelnen Parametern und Relationen aus Gründen der Übersichtlichkeit keine Einheiten angegeben werden, sind Flussraten stets in Litern pro Sekunde (L/s) und Volumina sowie Kapazitäten in Litern (L) zu verstehen. Der Tiffeneau-Index ist im Weiteren des Öfteren dimensionslos und als Fließkommazahl angegeben, wobei 100% = 1,00.

Als zu optimierende Ausgangsstruktur des Algorithmus ergab sich somit:

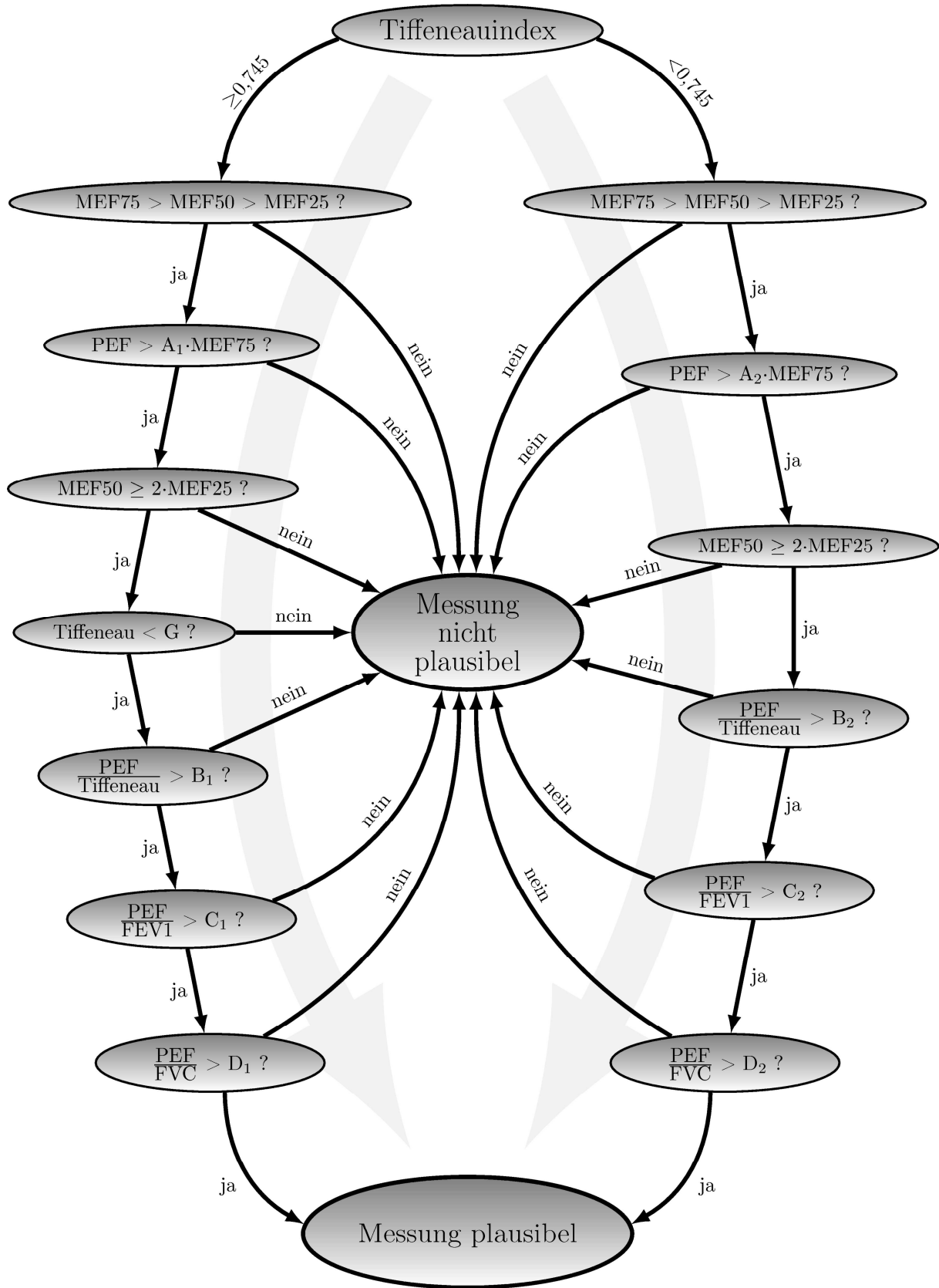


Abbildung 10: Ausgangsstruktur des Algorithmus

5.3.2.1 Ermittlung von Einzelspezifitäten

Zunächst wurden die einzelnen Kriterien auf ihre Spezifität hinsichtlich der Unterscheidung zwischen inkorrekten und korrekten Manövern untersucht, und zwar sowohl bei allen Manövern mit einem TIFF $\geq 74,5\%$ (Gesunde = 'G'), als auch bei allen Manövern mit TIFF $< 74,5\%$ (Obstruktive = 'O'). Sodann wurden Grenzwerte derart festgelegt, dass eine jeweilige Mindestspezifität jedes einzelnen Kriteriums in der Erkennung korrekter Fluss-Volumen-Kurven erreicht wurde. Die ermittelten Grenzwerte sind nach 4 Spezifitätskategorien geordnet in Tabelle 6 dargestellt:

Kriterium	Spezifität maximal		Spezifität $\geq 97,5\%$		Spezifität $\geq 95\%$		Spezifität $\geq 92,5\%$	
	G	O	G	O	G	O	G	O
MEF50/MEF25	> 1,70 (100%)	> 1,70 (99,6%)	> 1,80 (97,8%)	> 2,05 (97,8%)	> 1,95 (96,2%)	> 2,10 (96,3%)	> 2,00 (94,0%)	> 2,15 (93,7%)
PEF/FEV ₁	> 1,45 (100%)	> 1,40 (99,3%)	> 1,70 (98,4%)	> 1,70 (98,5%)	> 1,80 (96,8%)	> 1,80 (95,5%)	> 1,85 (94,0%)	> 1,85 (93,3%)
PEF/FVC	> 1,15 (100%)	> 0,80 (98,9%)	> 1,35 (97,8%)	> 0,90 (97,8%)	> 1,45 (97,3%)	> 1,05 (95,2%)	> 1,50 (94,6%)	> 1,10 (93,7%)
PEF/MEF75	> 1,02 (100%)	> 1,06 (100%)	> 1,04 (98,9%)	> 1,09 (98,1%)	> 1,04 (98,9%)	> 1,13 (95,9%)	> 1,04 (98,9%)	> 1,18 (92,6%)
PEF/TIFF	> 6,80 (100%)	> 4,10 (100%)	> 7,20 (97,8%)	> 5,30 (97,8%)	> 7,60 (95,1%)	> 6,00 (95,5%)	> 7,90 (93,0%)	> 6,30 (93,3%)

Tabelle 6: Kritische Werte für die in der linken Spalte angegebenen Quotienten im Verhältnis zur geforderten Spezifität. Die Werte in Klammern geben die tatsächlich mittels des jeweiligen Quotienten erreichte Spezifität an.

Einen Quotienten PEF/FEV₁ größer oder gleich 1,70 wiesen somit 98,4% der gesunden und 98,5% der obstruktiven Probanden in ihren korrekt durchgeführten Manövern auf. Die Kriterien

- MEF75 > MEF50
- Tiffeneau-Index $\leq 95\%$

wiesen im akquirierten Datensatz eine 100%ige bzw. 98,4%ige Spezifität auf und ließen sich nicht in Toleranzintervalle eingrenzen; sie sollen daher in jedem Falle erfüllt sein.

5.3.2.2. kombinierte Spezifitäten und Sensitivitäten

Im nächsten Schritt wurden mehrere der oben genannten Kriterien in der Reihenfolge des ersten Algorithmusentwurfes (Abbildung 10) hintereinandergeschaltet und die sich daraus ergebende Gesamtspezifität und Gesamtsensitivität errechnet.

Dabei wurden jeweils vier Varianten des Algorithmus betrachtet, bei denen die Grenzen der eingeschlossenen Kriterien so gewählt wurden, dass deren Einzelspezifitäten

- V1) maximal waren,
- V2) $\geq 97,5\%$ betragen,
- V3) $\geq 95,0\%$ betragen,
- V4) $\geq 92,5\%$ betragen.

Die daraus resultierenden Gesamtspezifitäten und –sensitivitäten sind in Tabelle 7 und 8 dargestellt:

Nr.	zu erfüllende kombinierte Kriterien	Spez. Sens.		Spez. Sens.		Spez. Sens.		Spez. Sens.	
		V1		V2		V3		V4	
1.	MEF75 > MEF50 > MEF25 & TIFF $\leq 95\%$ & MEF50/MEF25	100,0	43,2	97,8	49,4	96,2	58,6	94,0	59,3
2.	1. & PEF/MEF75	100,0	54,3	97,3	61,1	95,7	69,7	93,5	70,4
3.	2. & PEF/TIFF	100,0	66,0	95,1	68,5	90,8	77,8	87,0	79,6
4.	2. & PEF/FEV ₁	100,0	54,3	96,2	62,3	93,0	71,0	89,2	72,2
5.	2. & PEF/FVC	100,0	54,3	95,7	61,7	93,5	70,4	89,2	71,0
6.	3. & PEF/FVC	100,0	66,0	95,1	68,5	90,8	77,8	87,0	79,6
7.	alle Kriterien	100,0	66,0	93,5	68,5	88,1	77,8	83,2	79,6

Tabelle 7: Spezifitäten und Sensitivitäten bei der Kombination von Kriterien bei Atemmanövern mit TIFF $\geq 74,5\%$ gemäß den oben genannten Vorgaben V1 - V4

Nr.	zu erfüllende kombinierte Kriterien	Spez. Sens.		Spez. Sens.		Spez. Sens.		Spez. Sens.	
		V1		V2		V3		V4	
1.	MEF75 > MEF50 > MEF25 & MEF50/MEF25	99,6	36,2	97,8	49,6	96,3	52,9	93,7	53,3
2.	1. & PEF/MEF75	99,6	50,0	95,9	64,6	92,2	69,6	86,2	73,7
3.	2. & PEF/TIFF	99,6	60,0	93,7	77,1	87,7	82,5	80,7	84,6
4.	2. & PEF/FEV ₁	98,9	62,5	94,4	75,8	89,2	77,9	82,5	80,0
5.	2. & PEF/FVC	98,9	67,9	93,7	75,4	87,4	78,3	79,9	81,7
6.	3. & PEF/FVC	98,5	68,7	92,9	80,0	85,1	84,2	77,3	86,2
7.	alle Kriterien	98,5	69,2	92,9	80,8	84,0	84,2	76,9	86,2

Tabelle 8: Spezifitäten und Sensitivitäten bei der Kombination von Kriterien bei Atemmanövern mit TIFF < 74,5% gemäß den oben genannten Vorgaben V1 – V4

In beiden Tabellen sieht man erwartungsgemäß, dass die Gesamtspezifität sowohl bei zunehmender Zahl hintereinandergeschalteter Kriterien als auch bei abnehmender Einzelspezifität der Grenzwerte abnimmt. Die Gesamtsensitivität verhält sich naturgemäß reziprok dazu und nimmt jeweils zu.

5.3.2.3. Identifikation der wesentlichen Kriterien

Ziel war es, einen Algorithmus zu erhalten, der eine maximale Sensitivität und zugleich eine Spezifität von mindestens 90% aufwies. Gemäß Tabelle 7 und 8 ist folglich der Quotient PEF/FEV₁ zu vernachlässigen, denn er verschlechtert die Summe aus Spezifität und Sensitivität jeweils erheblich. Somit verblieben folgende Kenngrößen, die im Algorithmus Verwendung fanden:

- PEF > MEF75 > MEF50 > MEF25
- MEF50/MEF25
- PEF/MEF75
- PEF/TIFF
- PEF/FVC
- TIFF ≤ 95%

Der resultierende Algorithmus lautete somit wie folgt:

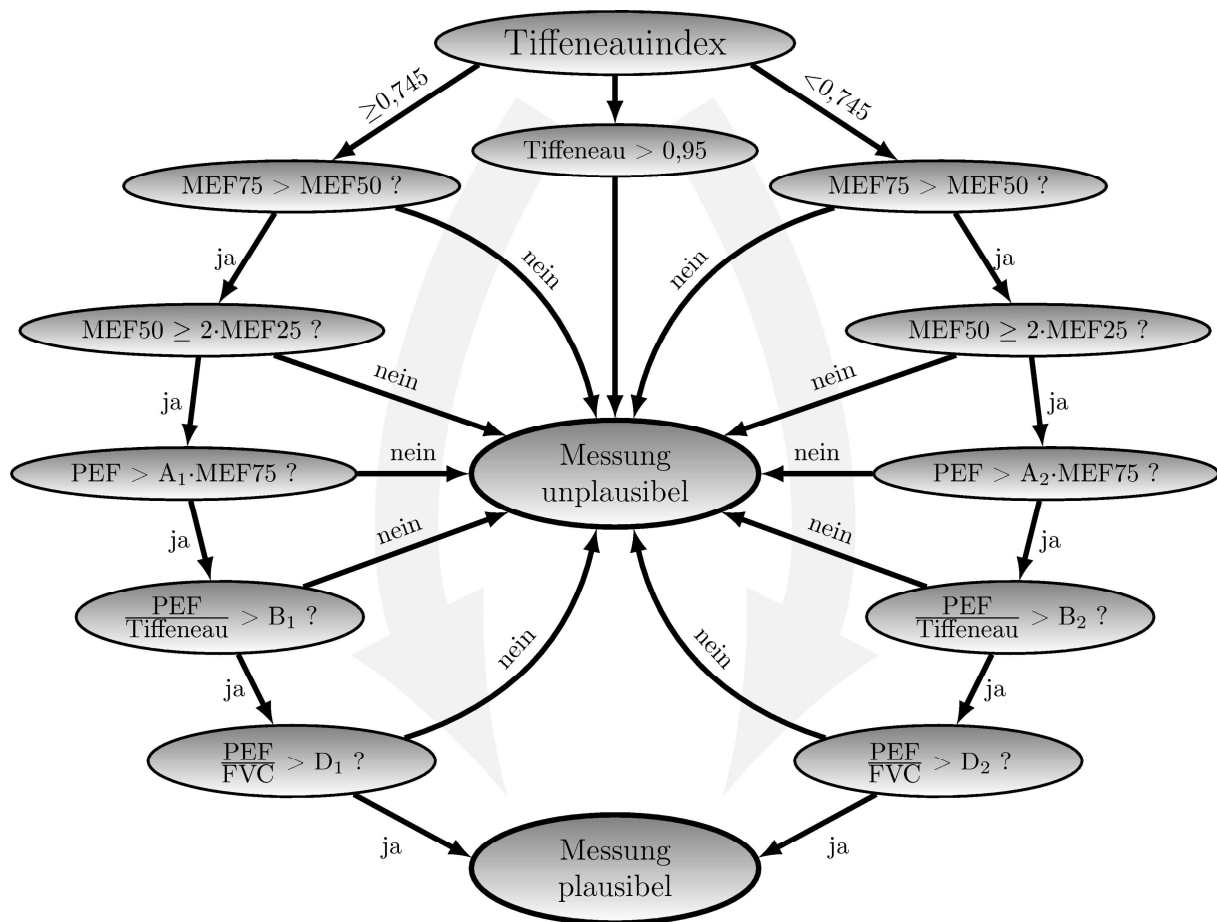


Abbildung 11: Algorithmus nach Selektion der wesentlichen Kriterien

Wird eines der Kriterien nicht erfüllt, so wird das Atemmanöver bzw. der Satz der Messwerte als unplausibel deklariert. Die Grenzwerte der Kriterien basierten hierbei auf einer jeweils separaten Analyse. Da im Prinzip ihre Kombination ihrer einzelnen Verwendung überlegen sein konnte, mussten die Grenzwerte in einem nachgeschalteten Optimierungsprozess verbessert werden, um die maximale Leistungsfähigkeit des Algorithmus zu erreichen und insbesondere die Zahl der fälschlich für unplausibel erklärten Manöver minimal zu halten. Zugleich sollten sie eine möglichst hohe Robustheit besitzen, das heißt die Gesamtleistung des Algorithmus sollte nicht kritisch von den gewählten Werten abhängen.

5.3.2.4. Optimierung der Grenzwerte

Die kritischen Werte der Parameter A, B und D (Abbildung 11) wurden im nächsten Schritt hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in Bezug auf die Unterscheidung plausibler von unplausiblen Datensätzen optimiert.

Durch Testung aller Kombinationen von Grenzwerten, die im vorgegebenen Bereich (Tabelle 6) lagen (bei einer Schrittweite von jeweils 0,5%), fanden sich die folgenden optimalen Bedingungen für Manöver mit $\text{TIFF} \geq 74,5\%$:

- 1.) $\text{PEF} > \text{MEF75} > \text{MEF50} > \text{MEF25}$
- 2.) $\text{MEF50}/\text{MEF25} > \mathbf{1,95}$
- 3.) $\text{PEF}/\text{MEF75} > \mathbf{1,02}$
- 4.) $\text{PEF}/\text{FVC} > \mathbf{1,15}$
- 5.) $\text{PEF}/\text{TIFF} > \mathbf{6,8}$
- 6.) $\text{TIFF} \leq \mathbf{0,95}$

Legte man die kritischen Werte auf diese Zahlen fest, so erhielt man einen Algorithmus mit den nachstehend genannten Spezifitäten und Sensitivitäten:

- Spezifität bei gesunden Probanden: 94,6%
- Spezifität bei denjenigen gesunden Probanden, welche die gesamte Versuchsreihe inklusive der willkürlich inkorrekten Messungen durchführten: 91,7%
- Sensitivität bei inkorrekten Atemmanövern gesunder Probanden: 83,3%
- Sensitivität bei inkorrekten Atemmanövern mit $\text{TIFF} \geq 0,745$: 75,3%

Hielt man in dieser Konstellation alle Vorgaben konstant und variierte jeweils einen einzelnen Grenzwert in Schritten von 0,5%, so ergaben sich folgende Graphen, die einerseits Sensitivität und Spezifität von Manövern mit $\text{TIFF} \geq 0,745$, andererseits deren Summe in Abhängigkeit vom Zahlenwert des jeweiligen Kriteriums darstellen:

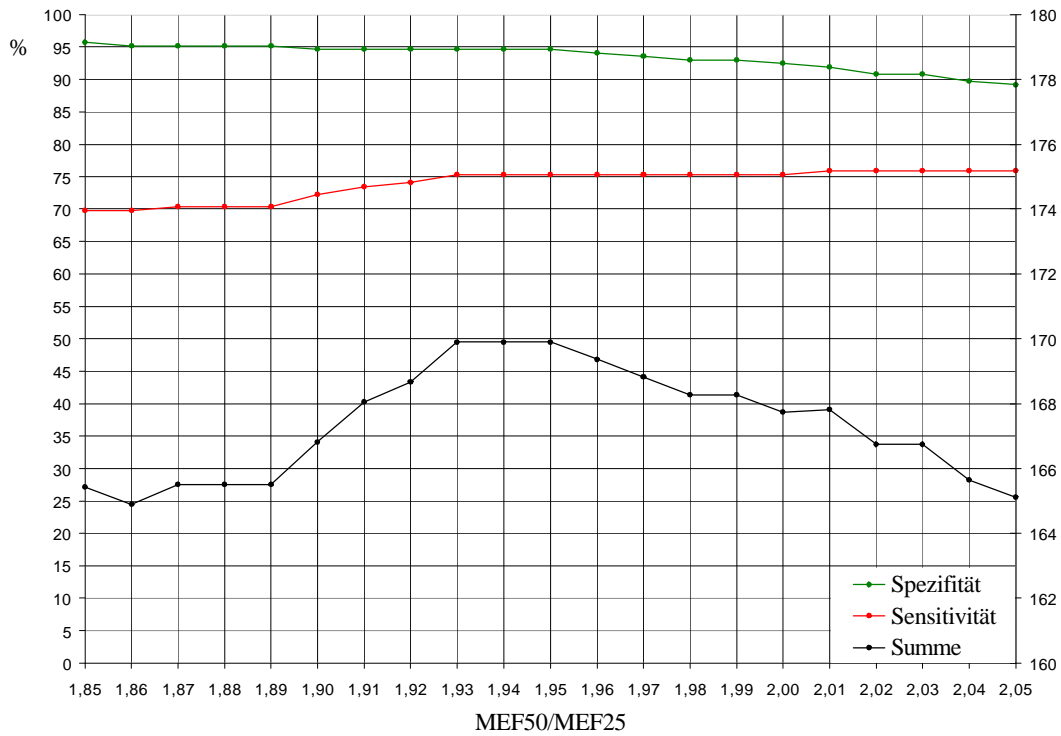


Abbildung 12: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten MEF50/MEF25 bei Manövern mit TIFF $\geq 0,745$

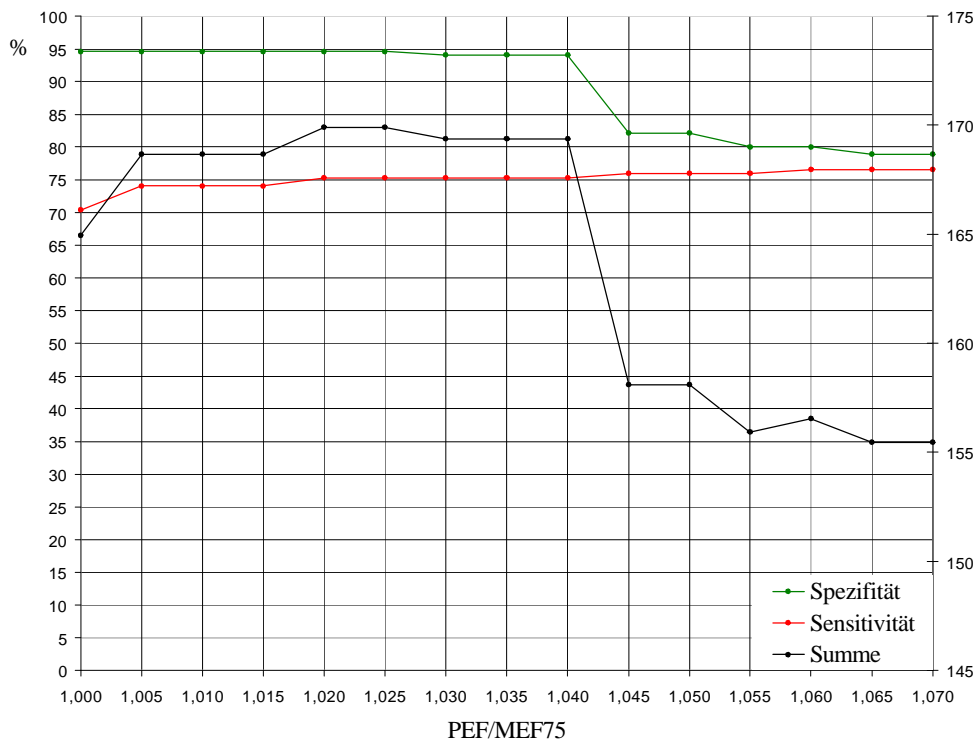


Abbildung 13: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/MEF75 bei Manövern mit TIFF $\geq 0,745$

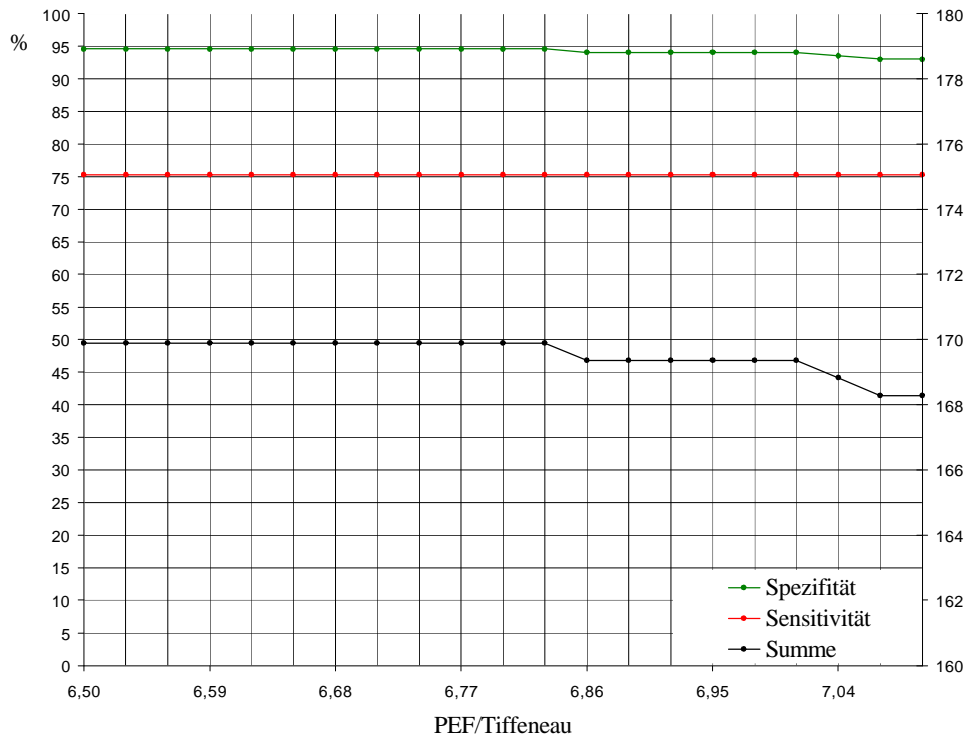


Abbildung 14: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/TIFF bei Manövern mit $\text{TIFF} \geq 0,745$

Aus diesen Abbildungen ist ersichtlich, dass der Grenzwert der einzelnen Parameter tatsächlich optimal gewählt wurde, so dass sich, wie gewünscht, ein Maximum aus Sensitivität und Spezifität ergab.

Da alle Datensätze der inkorrekten Manöver mit einem Tiffeneau-Index $\geq 0,745$, welche der Quotient PEF/FVC als unplausibel deklarierte, bereits durch eines der anderen Kriterien als unplausibel erkannt wurden, ergab sich durch Einbeziehen dieses Kriteriums keine weitere Sensitivitätsverbesserung. Auch die Spezifität blieb unverändert. Eine Verschlechterung der Spezifität durch den Quotienten PEF/FVC war jedoch nicht zu erwarten, weil er auch bei minimalem Peak Flow und maximaler forcierter Vitalkapazität (vgl. Referenzwerte [30]) den Wert von 1,15 stets deutlich überstieg.

Da, wie die oben (vgl. 5.3.1.) gezeigt, ein Mangel an Mitarbeit zu Beginn der Expiration zu einer Fluss-Volumen-Kurve führen kann, die im Prinzip nur durch den Quotienten PEF/FVC auffällig wird, verblieb dieses Kriterium im Algorithmus, obwohl es in dem erstellten Datensatz auf die Summe von Spezifität und Sensitivität keinen Einfluss hatte. Im Gegensatz zum Kriterium PEF/FEV₁ erwies sich das Kriterium PEF/FVC nicht als kontraproduktiv anhand der zur Prüfung verwendeten Daten.

Für Manöver mit einem Tiffeneau-Index $< 74,5\%$ ergaben sich nach Prüfung aller Kriterien im vorgegebenen Bereich der Grenzwerte (ebenfalls bei einer Schrittweite von je $0,5\%$) folgende Werte:

1.) $PEF > MEF75 > MEF50 > MEF25$

2.) $MEF50/MEF25 > 2,05$

3.) $PEF/MEF75 > 1,09$

4.) $PEF/FVC > 0,8$

5.) $PEF/TIFF > 5,5$

Daraus resultierten folgende Spezifitäten und Sensitivitäten:

- Spezifität bei allen obstruktiven Probanden: $93,3\%$
- Spezifität derjenigen obstruktiven Probanden, welche die gesamte Versuchsreihe inklusive der willkürlich inkorrekten Messungen durchführten: $94,2\%$
- Sensitivität bei allen obstruktiven Probanden: $76,0\%$
- Sensitivität bei inkorrekten Atemmanövern mit $TIFF < 0,745$: $80,4\%$

Auch hier wurden die Werte der Kriterien auf ihren Optimalwerten konstant gehalten bis auf eines, das jeweils variierte. Hieraus wurden die jeweiligen Spezifitäten und Sensitivitäten für Atemmanöver mit $TIFF < 0,745$ sowie deren Summe grafisch festgehalten. Wiederum ist ersichtlich, dass die selektierten Grenzwerte so gewählt waren, dass sich eine maximale Summe aus Spezifität und Sensitivität ergab. Bei Zweigipfligkeit einer Kurve wurde der Wert so festgelegt, dass die Gesamtspezifität größer als 90% und die Gesamtsensitivität größer als 80% war.

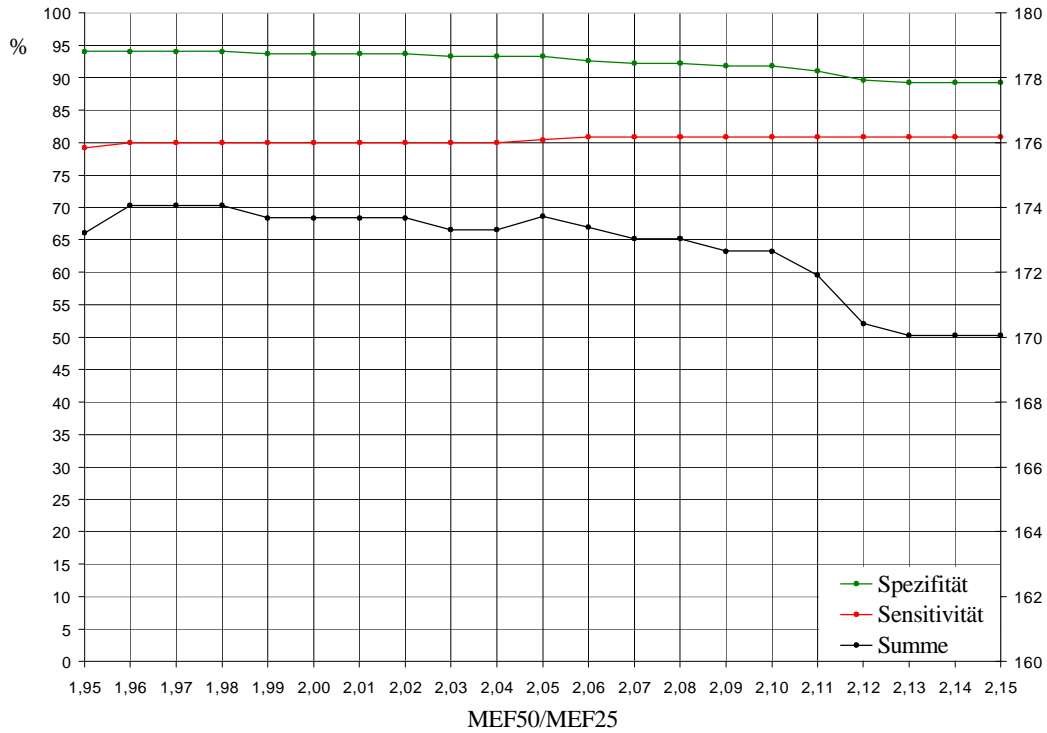


Abbildung 15: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten MEF50/MEF25 bei Manövern mit TIFF < 0,745

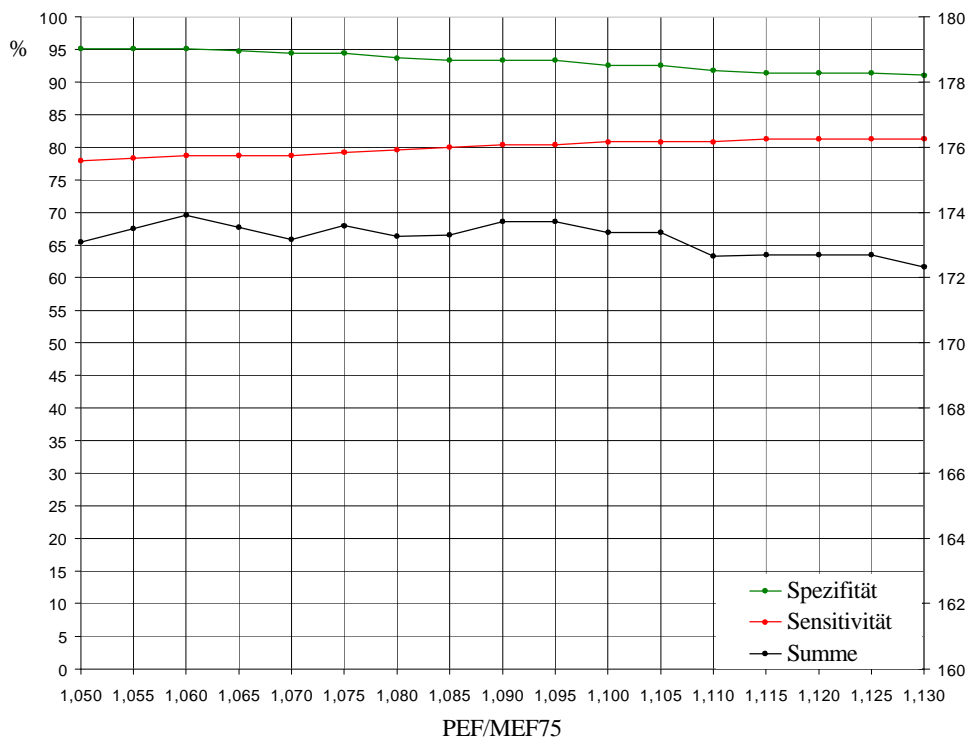


Abbildung 16: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/MEF75 bei Manövern mit TIFF < 0,745

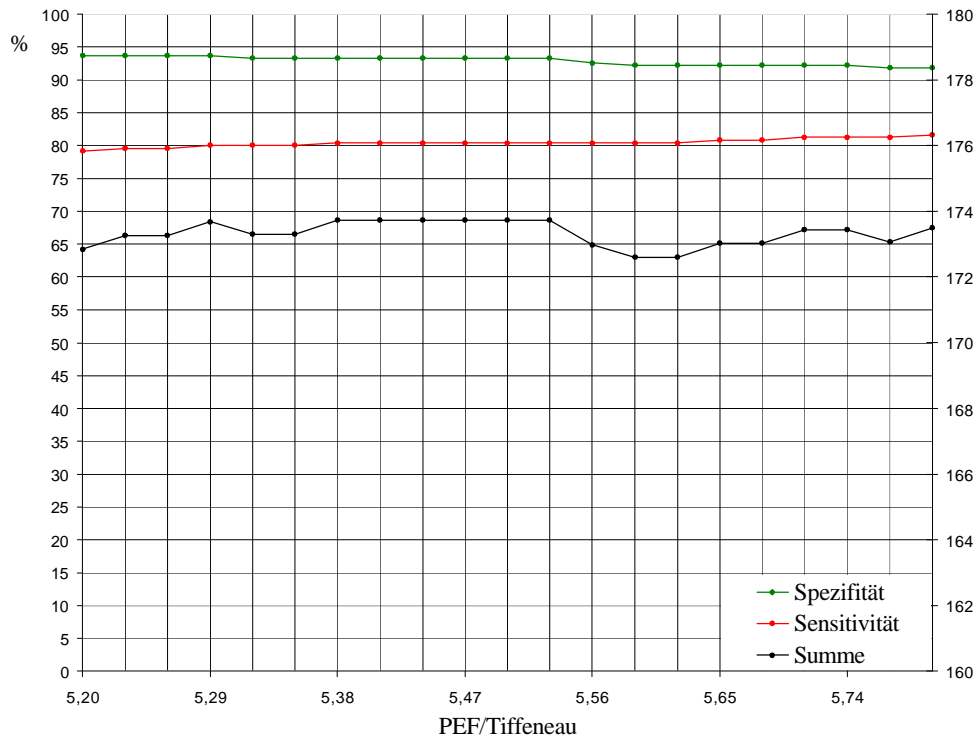


Abbildung 17: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/TIFF bei Manövern mit TIFFF < 0,745

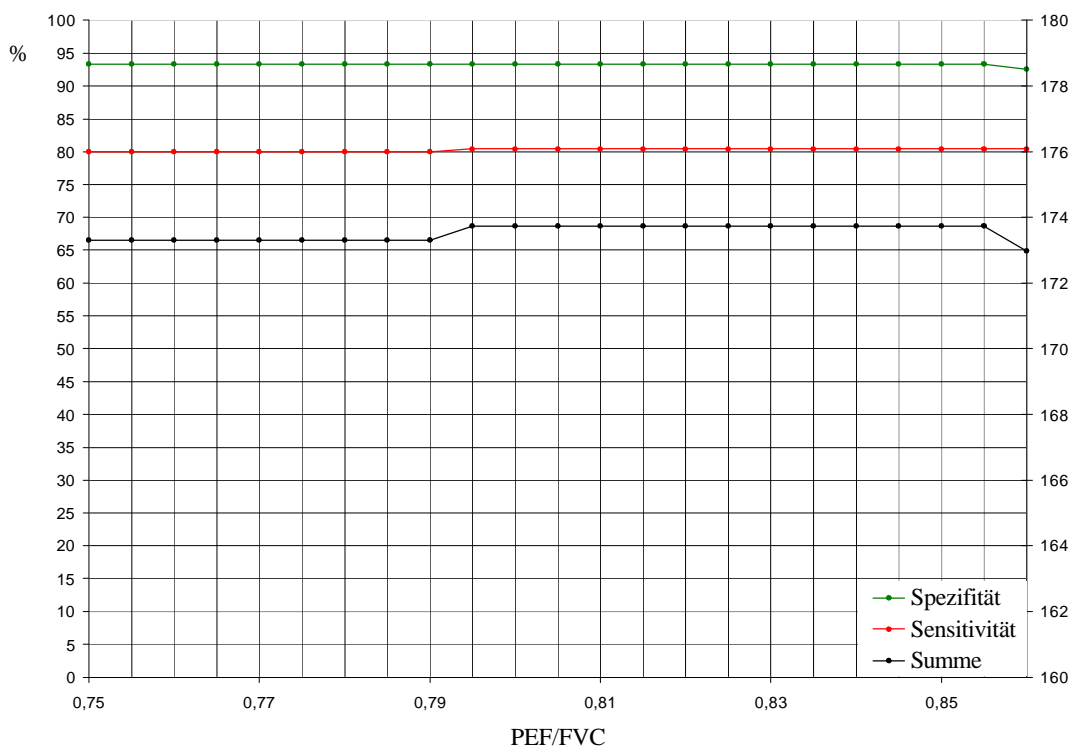


Abbildung 18: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/FVC bei Manövern mit TIFFF < 0,745

Um die diskriminatorische Kraft einzelner Quotienten darzustellen, wurden Receiver Operating Characteristic (ROC) Kurven [32] für jedes Einzelkriterium angefertigt. Dabei wurde die Spezifität in der Erkennung korrekter Messungen von 1 subtrahiert und auf die Abszisse aufgetragen. Die Sensitivität in der Identifikation inkorrekt er Manöver wurde auf der Ordinate dargestellt. Dies erfolgte einerseits nur für diejenigen Messungen, welche das Attribut zu selektieren in der Lage sein sollte, andererseits für die Gesamtheit aller fehlerhaften Messungen, um die Notwendigkeit aufzuzeigen, dass mehrere Kriterien hintereinandergeschaltet werden müssen, um einen spezifischen und sensitiven Algorithmus zu erhalten. Des Weiteren wurde jeweils das Integral („area under the curve“, AUC) dieser Funktionen von 0 bis 1 als Maßstab für die Güte des Kriteriums errechnet.

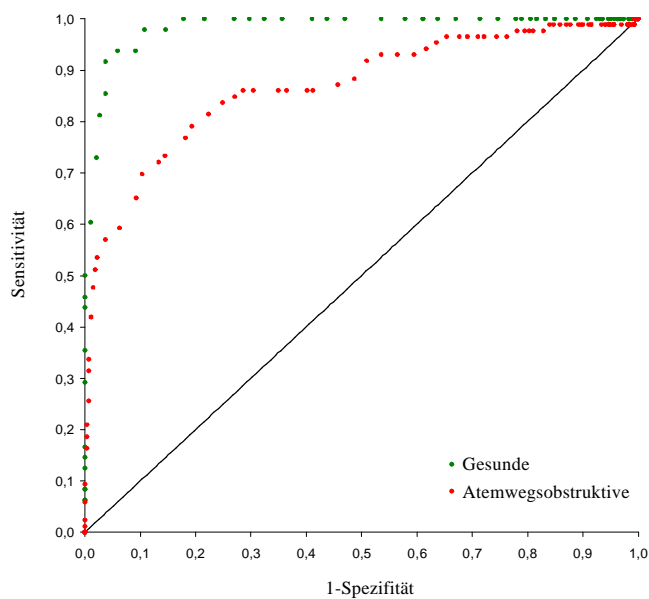


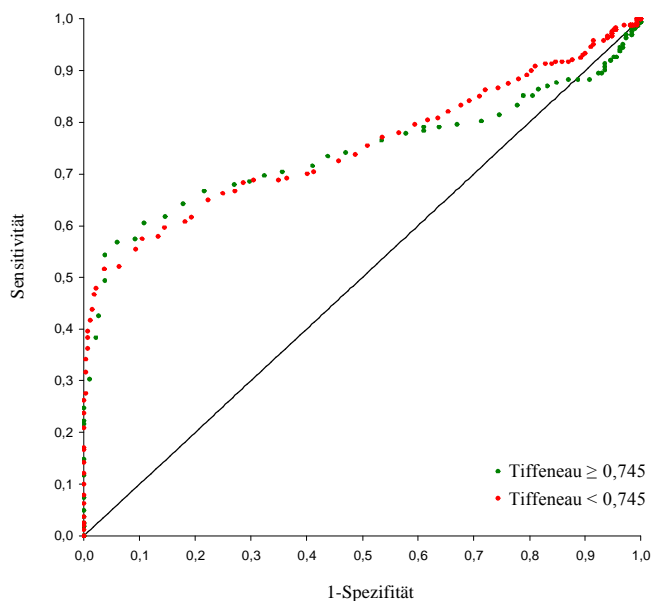
Abbildung 19:

ROC-Kurven des Quotienten
MEF50/MEF25

A) Bei allen Manövern mit
vorzeitig abgebrochener Ex-
piration

$AUC_{\text{Gesunde}}: 0,983$

$AUC_{\text{Obstruktive}}: 0,868$



B) Bei allen fehlerhaften
Manövern

$AUC_{\text{Tiffeneau} \geq 0,745}: 0,741$

$AUC_{\text{Tiffeneau} < 0,745}: 0,751$

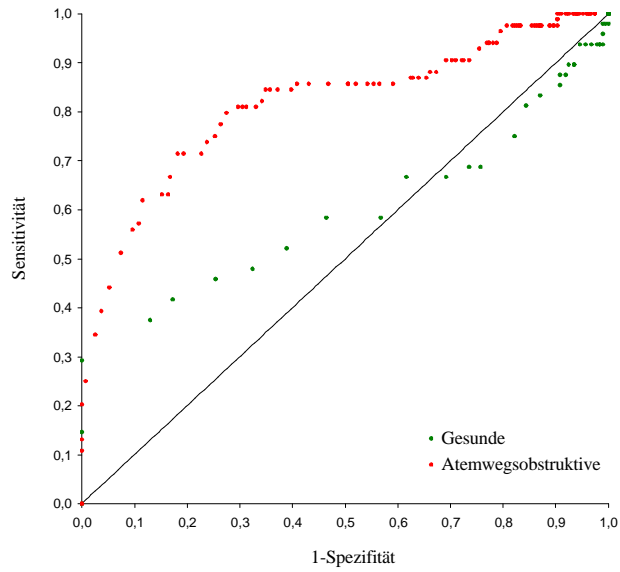


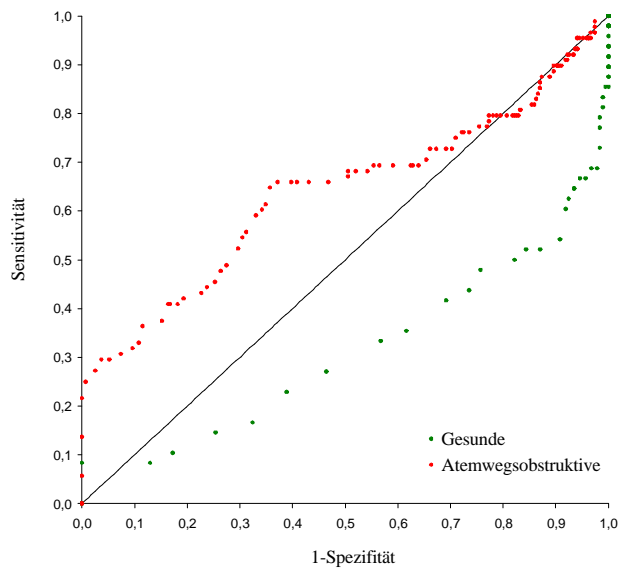
Abbildung 20:

ROC-Kurven des Quotienten
PEF/MEF75

A) Bei allen Manövern mit
mangelnder Anstrengung

AUC_{Gesunde}: 0,590

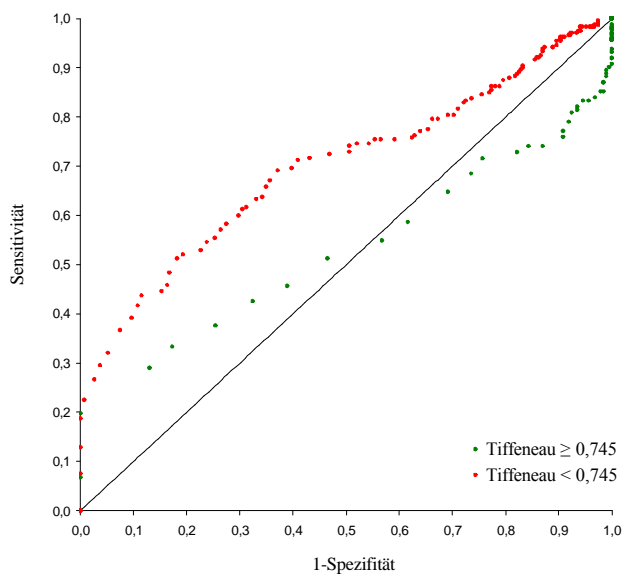
AUC_{Obstruktive}: 0,788



B) Bei allen Manövern mit
ungenügend tiefer Inspiration

AUC_{Gesunde}: 0,313

AUC_{Obstruktive}: 0,610



C) Bei allen fehlerhaften
Manövern

AUC_{TIFF ≥ 0,745}: 0,528

AUC_{TIFF < 0,745}: 0,671

Es ist deutlich zu erkennen, dass der Quotient PEF/MEF75 für sich genommen ein Manöver mit isolierter ungenügender Inspiration vor der forcierten Expiration nicht als unplausibel zu deklarieren vermag. Allerdings detektiert dieser Quotient eine mangelnde expiratorische Mitarbeit seitens des Patienten, insbesondere dann, wenn der Obstruktionsgrad höher ist.

Ein besser geeigneter Parameter zur Erkennung einer ungenügenden expiratorischen Anstrengung ist der Quotient PEF/TIFF, wie Abbildung 21 zeigt. Auch wird durch dieses Kriterium eine unzureichende Einatmung vor dem Manöver in einer Vielzahl der Fälle erkannt.

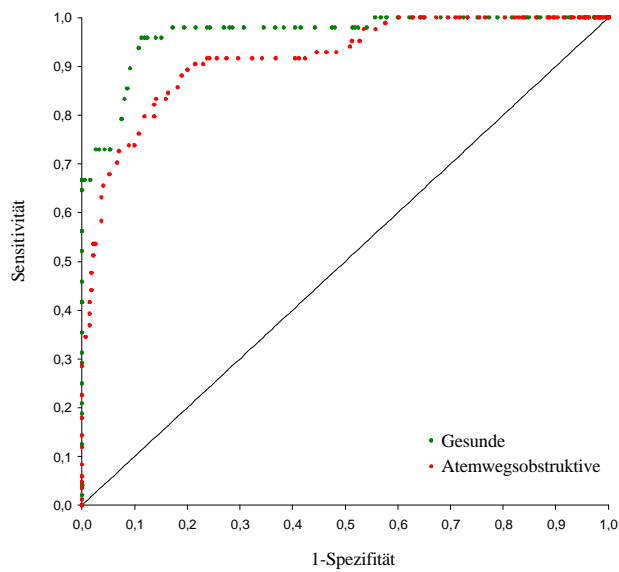


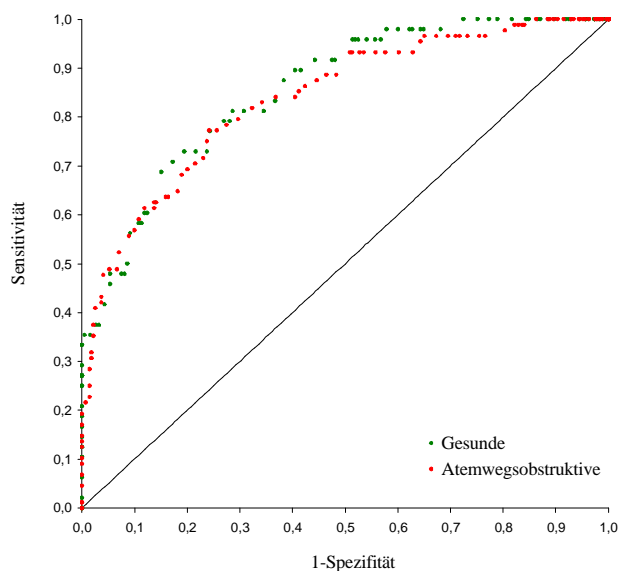
Abbildung 21:

ROC-Kurven des Quotienten
PEF/TIFF

A) Bei allen Manövern mit
mangelnder Anstrengung

AUC_{Gesunde}: 0,965

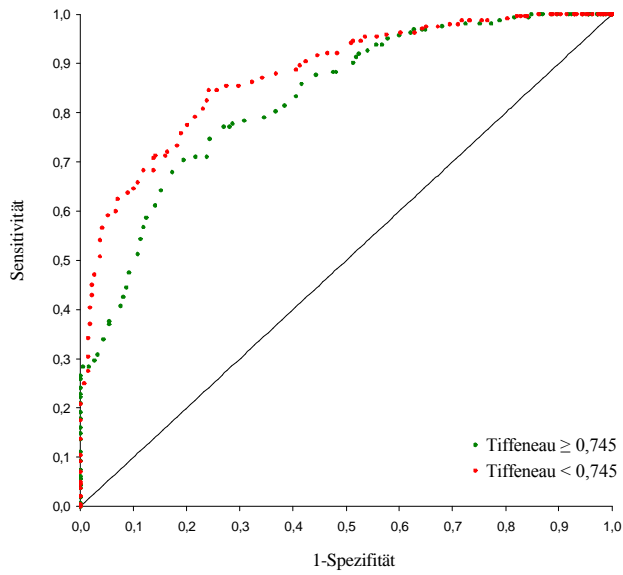
AUC_{Obstruktive}: 0,916



B) Bei allen Manövern mit
ungenügend tiefer Inspiration

AUC_{Gesunde}: 0,855

AUC_{Obstruktive}: 0,837



C) Bei allen fehlerhaften Manövern

$AUC_{TIFF \geq 0,745}$: 0,828

$AUC_{TIFF < 0,745}$: 0,875

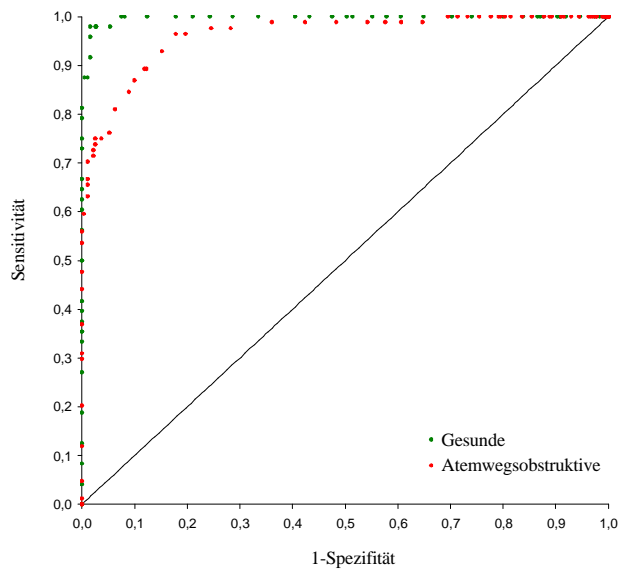


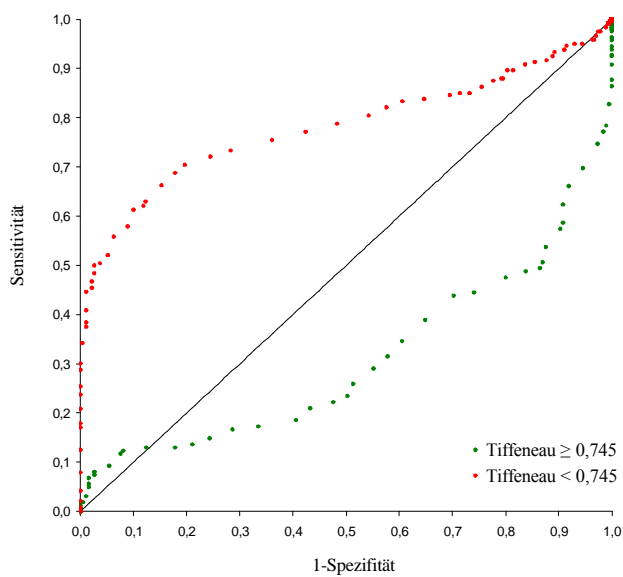
Abbildung 22:

ROC-Kurven des Quotienten PEF/FVC

A) Bei allen Manövern mit mangelnder Anstrengung

AUC_{Gesunde} : 0,997

$AUC_{\text{Obstruktive}}$: 0,962



B) Bei allen fehlerhaften Manövern

$AUC_{TIFF \geq 0,745}$: 0,310

$AUC_{TIFF < 0,745}$: 0,780

Auch beim Kriterium PEF/FVC stellte sich heraus, dass es in der Lage war, Manöver mit konstant submaximalen Flussraten als unplausibel zu deklarieren. Jedoch zeigte es sich allein genommen zur Erkennung fehlerhafter Fluss-Volumen-Kurven als nicht geeignet, zumal der Quotient PEF/FVC bei anderen Fehlern (z.B. vorzeitig abgebrochene Expiration) sogar anstieg.

Somit ließ sich die Notwendigkeit bestätigen, verschiedene Parameter in eine sequentielle Abfolge zu bringen. Die oben aufgeführten theoretischen Überlegungen und die detaillierten empirischen Analysen zeigten, dass die in der Endfassung ausgewählten Kriterien vor allem zur Identifikation folgender Fehler dienen:

- PEF/MEF75: mangelnde Anstrengung zu Beginn des Manövers oder Husten
- MEF50/MEF25: vorzeitig abgebrochene Expiration
- PEF/TIFF: konstant submaximale Flussraten durch mangelnde Anstrengung oder durch ungenügende Inspiration vor dem Expirationsmanöver
- PEF/FVC: ungenügende initiale Anstrengung
- MEF75 > MEF50: Husten oder Inspiration während des Expirationsmanövers
- TIFF < G: vorzeitig abgebrochene Expiration

Unter Berücksichtigung der Unterscheidung gemäß dem Tiffeneau-Index ist die bei Zusammenschaltung aller Einzelkriterien erhaltene Leistung des Algorithmus in Abbildung 23 zusammenfassend dargestellt. Die Sensitivität bezieht sich auf die korrekte Erkennung invalider Fluss-Volumen-Kurven, die Spezifität auf die korrekte Erkennung akzeptabler Kurven. Die ROC-Kurven kamen derart zustande, dass alle Kriterien simultan in 2,5%-Schritten verändert wurden, da die Darstellung der ROC-Kurve nur die Variation eines Kriteriums zulässt.

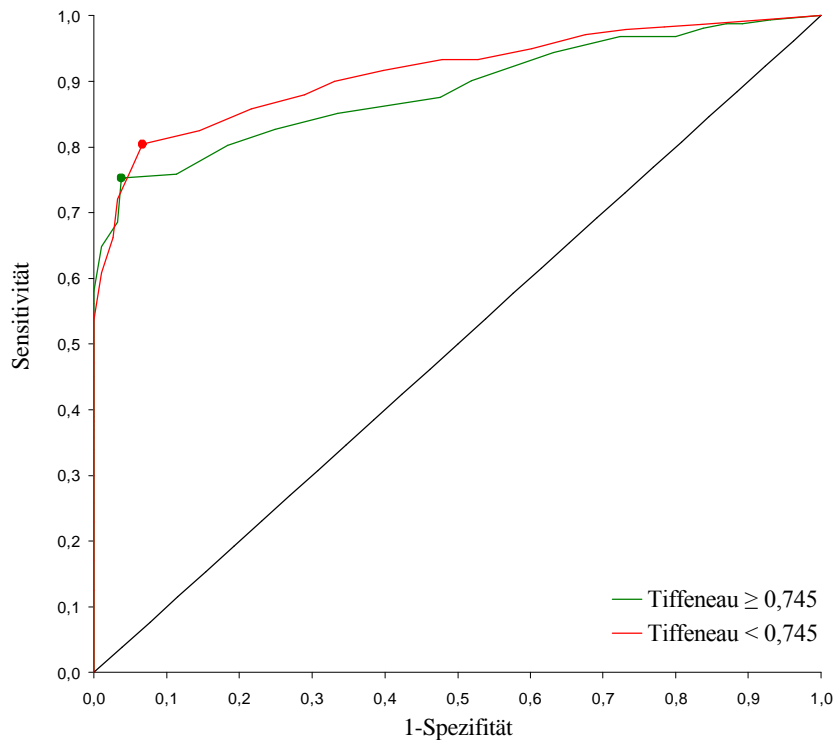


Abbildung 23: ROC-Kurve des gesamten Algorithmus bei Schwankung der Grenzwerte um das gefundene Optimum; $AUC_{TIFF \geq 0,745}$: 0,886; $AUC_{TIFF < 0,745}$: 0,913

5.3.2.5. Robustheit

Zur Testung der Robustheit des Algorithmus wurden in Schritten von 0,1% randomisierte Grenzwerte für die Quotienten erstellt und willkürlich miteinander kombiniert. Daraus entstanden 20 Algorithmusvarianten, die auf Spezifität und Sensitivität untersucht wurden.

Sämtliche Grenzwerte dieser Variationen wurden mittels Zufallsgenerator erzeugt, jedoch so, dass sie um maximal 5% vom jeweiligen Optimum abwichen, das heißt die randomisierten Werte befanden sich innerhalb folgender Grenzen:

	Manöver mit $TIFF \geq 74,5\%$	Manöver mit $TIFF < 74,5\%$
PEF/MEF75	0,969 – 1,071	1,0355 – 1,1445
MEF50/MEF25	1,8525 – 2,0475	1,9475 – 2,1525
PEF/TIFF	6,46 – 7,14	5,225 – 5,775
PEF/FVC	1,0925 – 1,2075	0,76 – 0,84

Tabelle 9: Variationsgrenzen einzelner Parameter zur Robustheitsprüfung

Spezifität und Sensitivität jeder so generierten numerischen Variante des Algorithmus wurden in einem Koordinatensystem gegeneinander aufgetragen (Abbildung 24 und 25).

Aus den Diagrammen geht hervor, dass die resultierenden Spezifitäten um ca. 7% variierten, die Sensitivitäten im Kollektiv mit $\text{TIFF} \geq 74,5\%$ um maximal 11%, im Kollektiv mit $\text{TIFF} < 74,5\%$ um maximal 5%. Einzige Ausnahme bildeten jene Algorithmen der Gruppe mit $\text{TIFF} \geq 74,5\%$, deren Quotient $\text{PEF}/\text{MEF}_{75} > 1,04$ war; diese wichen mit einer Spezifitätsdifferenz von 15% deutlich ab, als Ausdruck der Tatsache, dass bei einzelnen Atemwegsgesunden der obere Schwellenwert dieses Kriteriums sehr engen Grenzen unterlag.

Somit ließ sich festhalten, dass der Algorithmus auch bei zufällig kombinierter Variation der einzelnen Grenzwerte um ihr jeweiliges Optimum nach wie vor eine gute Spezifität und Sensitivität besaß, also eine gute Robustheit aufwies. Bei Variation der Grenzwerte sollte allerdings der Quotient $\text{PEF}/\text{MEF}_{75}$ im Kollektiv der Probanden mit relativ hohem Tiffeneau-Index den Wert von 1,04 nicht überschreiten, da dies mit einer erheblichen Spezifitätsabnahme einherging. Die Fluss-Volumen-Kurve ist im Bereich des Spitzenflusses offenbar quantitativ schwer zu bewerten.

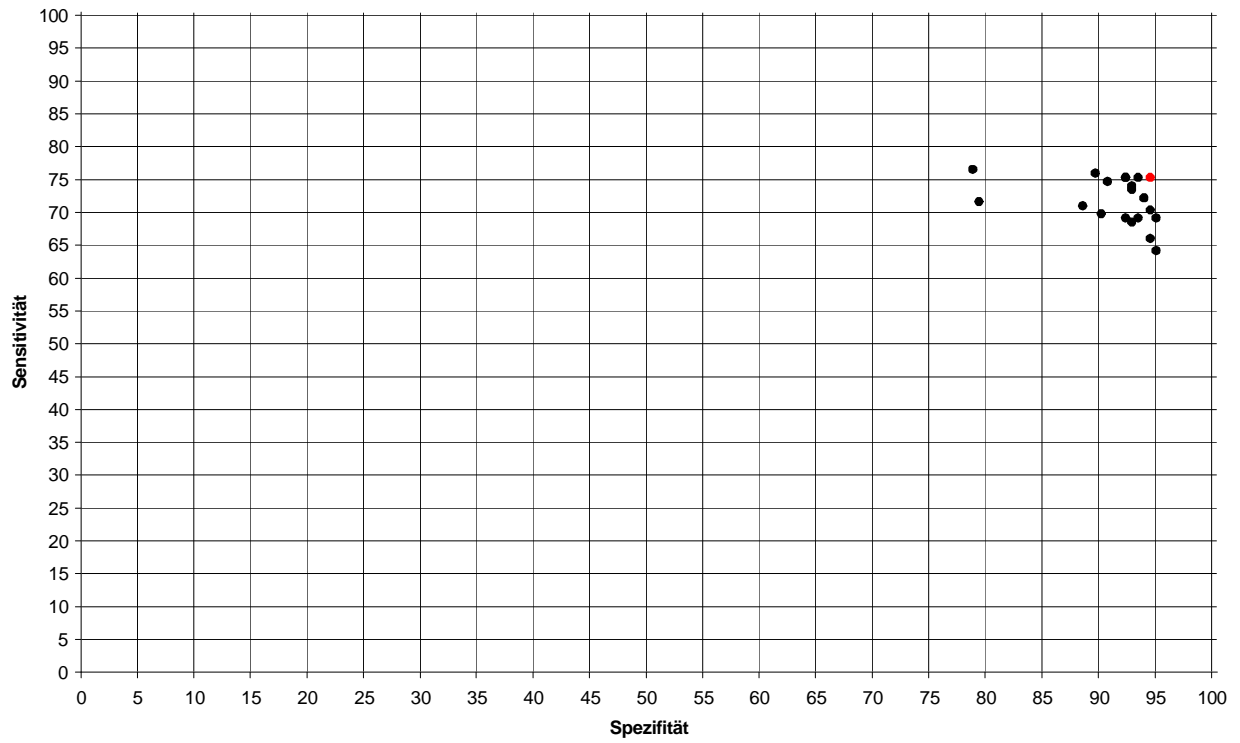


Abbildung 24: Robustheitsdiagramm für Messdaten mit $TIFF \geq 74,5\%$

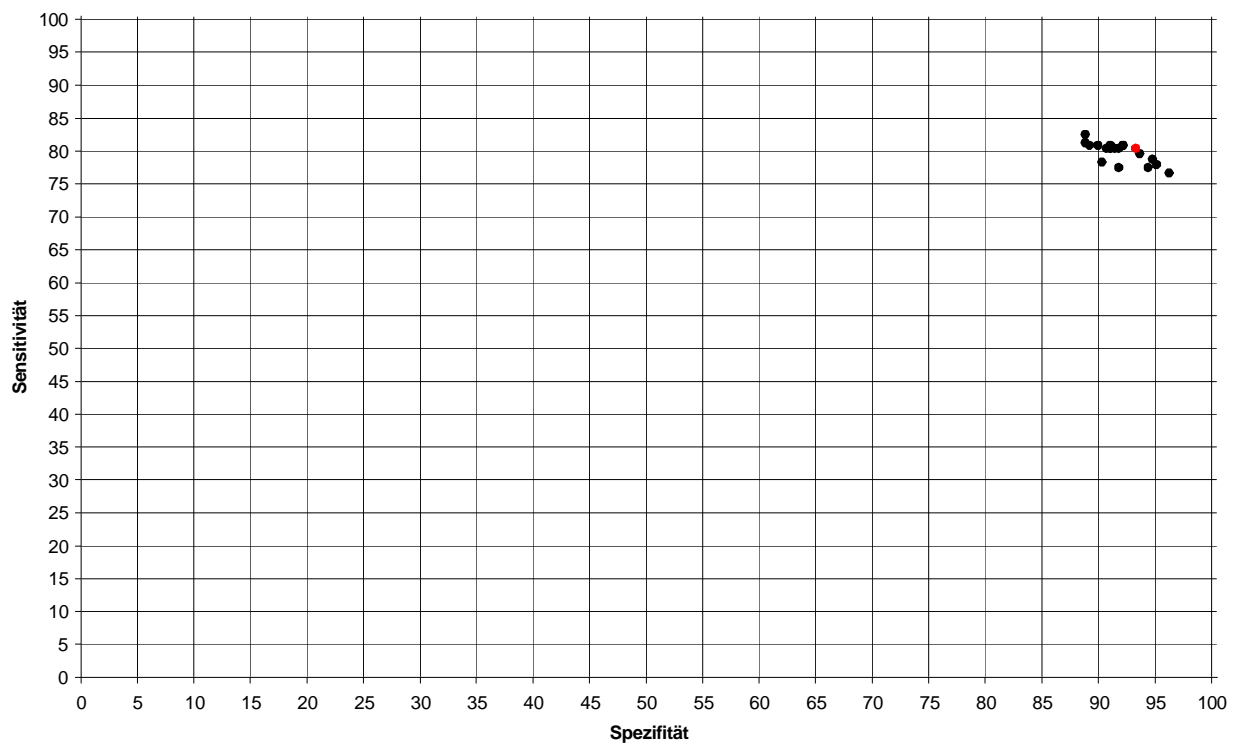


Abbildung 25: Robustheitsdiagramm für Messdaten mit $TIFF < 74,5\%$

5.3.2.6. Einbringung der Variabilitätskriterien

In einem weiteren Schritt wurden die Variabilitäten von PEF, FEV₁ und FVC in den Algorithmus implementiert. Dies geschah in Anlehnung an internationale Standards und Erfahrungswerte [1, 2, 3, 5, 19, 22, 24, 25] in folgender Form:

Variabilitätskategorie A

Es liegt mindestens eine Vergleichsmessung vor. Dabei sind die folgenden Abweichungen vom jeweiligen Maximalwert erlaubt (,d' steht für Abweichung):

- $dPEF \leq 10\%$ oder $dPEF \leq 550 \text{ mL/s}$, falls $PEF_{\max} < 5500 \text{ mL/s}$ und
- $dFEV_1 \leq 5\%$ oder $dFEV_1 \leq 75 \text{ mL}$, falls $FEV_{1\max} < 1500 \text{ mL}$ und
- $dFVC \leq 5\%$ oder $dFVC \leq 75 \text{ mL}$, falls $FVC_{\max} < 1500 \text{ mL}$

Variabilitätskategorie B

Es liegt mindestens eine Vergleichsmessung vor. Dabei sind die folgenden Abweichungen vom jeweiligen Maximalwert erlaubt:

- $dPEF \leq 15\%$ oder $dPEF \leq 825 \text{ mL/s}$, falls $PEF_{\max} < 5500 \text{ mL/s}$ und
- $dFEV_1 \leq 10\%$ oder $dFEV_1 \leq 150 \text{ mL}$, falls $FEV_{1\max} < 1500 \text{ mL}$ und
- $dFVC \leq 10\%$ oder $dFVC \leq 150 \text{ mL}$, falls $FVC_{\max} < 1500 \text{ mL}$

Variabilitätskategorie C

Es liegen keine Vergleichsmessungen innerhalb 60 Minuten vor, oder der Patient wurde zwischenzeitlich Allergenen oder anderen Stimuli ausgesetzt, die eine Obstruktion auslösen, bzw. es wurden bronchodilatierende Medikamente verabreicht.

Variabilitätskategorie D

Es liegen Vergleichsmessungen vor. Dabei überschreitet mindestens ein Kriterium die obigen Grenzen.

Gefordert wurde, dass die Variabilitätskriterien A, B und D nur bei Datensätzen angewandt werden sollten, die innerhalb einer Stunde und ohne zwischenzeitliche Einwirkung von Medikamenten oder Allergenen auf den Patienten erfasst wurden, da Variabilität auch Ausdruck einer Atemwegsantwort auf ein Allergen oder ein Medikament sein kann. Große Zeitintervalle zwischen den Manövern können bekanntlich ebenfalls die Reproduzierbarkeit der Messung herabsetzen [13, 19].

Sollten also die Zeitpunkte der Datenerhebungen mehr als eine Stunde auseinanderliegen oder zwischenzeitlich ein Ereignis mit Auswirkung auf die Lungenfunktion des Patienten eingetreten sein, so wurde gefordert, stets Kategorie ‚C‘ vergeben und somit nur die Akzeptabilität des Manövers für die Auswertung der Plausibilität heranzuziehen.

Weiterhin wurde definiert:

Gültigkeitskriterium 1: Algorithmus erfüllt

Gültigkeitskriterium 0: Algorithmus nicht erfüllt

In der Kombination ließen sich somit die einzelnen Messungen in die Gruppen A1, B1, C1, D1 und A0, B0, C0, D0 einteilen, wobei gelten sollte:

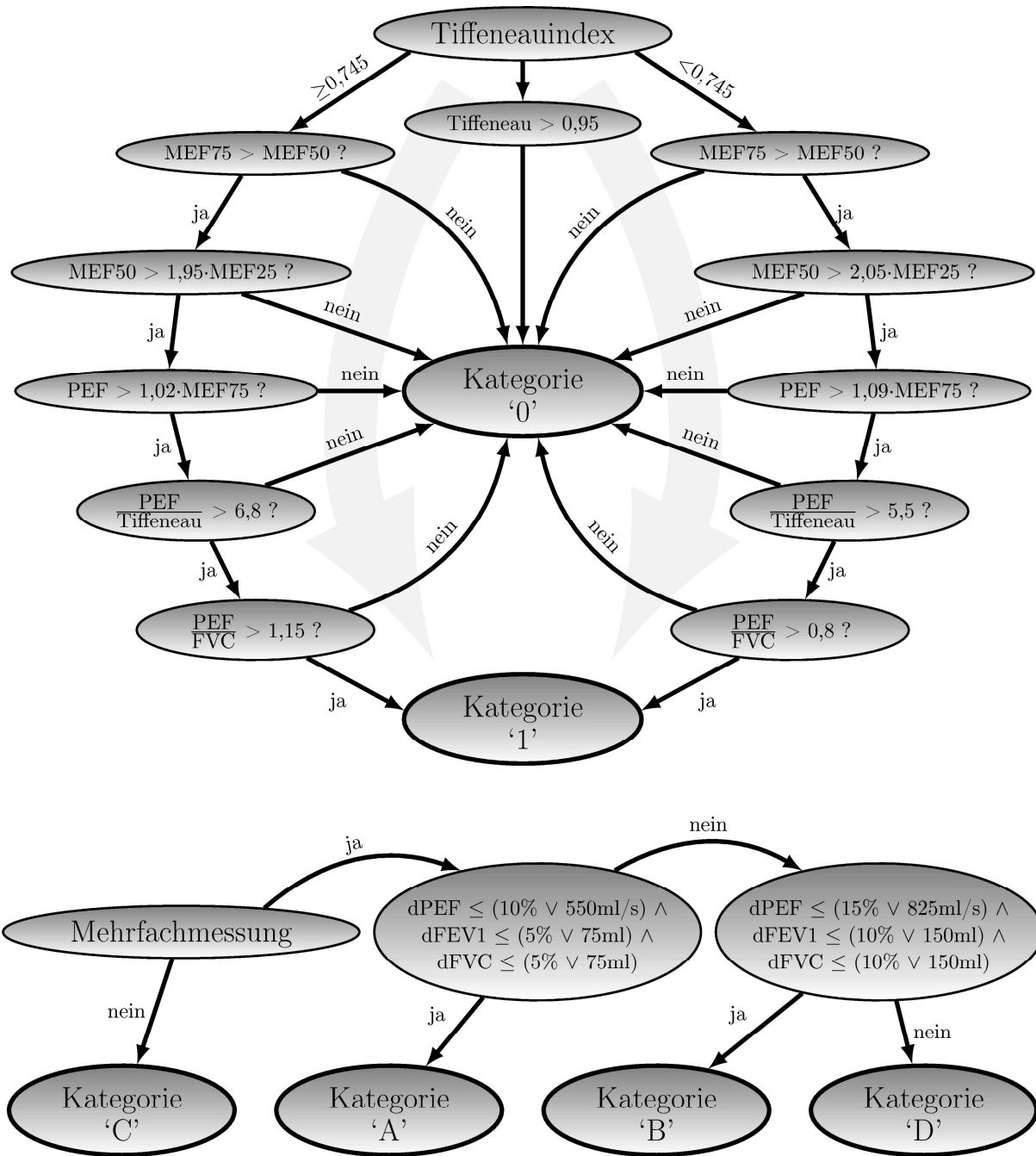
A1,B1,C1: als korrekt anzusehende Manöver

D1: zu stark variierende und somit als wahrscheinlich inkorrekt anzusehende Manöver

beliebig (,X’) 0: als inkorrekt anzusehende Manöver

Die Unterteilung der als plausibel anzusehenden Variabilitätskategorien ‚A‘ und ‚B‘ erfolgte, um dem befundenden Arzt Auskunft darüber zu geben, wie hoch die Schwankungsbreite einzelner Manöver war. Inwieweit Manöver der Kategorie ‚D1‘ zu verwerfen sind, wird unter Punkt 6.3.1. diskutiert.

In Verbindung mit den Akzeptabilitätskriterien ergab sich somit folgender optimierter Algorithmus zur Qualitätskontrolle expiratorischer Fluss-Volumen-Kurven:



A1, B1, C1: Messung plausibel

D1, X0: Messung unplausibel

Abbildung 26: Optimierter Algorithmus

5.4. Auswertung des optimierten, kombinierten Algorithmus

Alle Atemmanöver derjenigen Patienten, die für die gesamte Messreihe zur Verfügung standen und bei denen somit wiederholte Messungen vorlagen, wurden mit dem um die Variabilitätsanalyse erweiterten Algorithmus erneut ausgewertet.

Dabei wurde zunächst für alle Manöver einer Kategorie (korrekte, ungenügende Inspiration, abgebrochene Expiration, mangelhafte Mitarbeit) das Variabilitätskriterium A bis D nach obigen Regeln vergeben. Kriterium C schied hierbei aus, da Vergleichsmessungen stets verfügbar waren. Dann durchliefen die Einzelmanöver, abhängig von TIFF, den jeweiligen Algorithmus. Für die Einzelkollektive ergab sich dabei folgende Häufigkeitsverteilung:

Kategorie	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	abgebrochene Expiration	Compliancemangel
A1	37	12	2	1
B1	7	4	0	0
D1	0	5	0	0
A0	4	5	27	20
B0	0	4	10	6
D0	0	18	9	21
plausibel	44	16	2	1
unplausibel	4	32	46	47

Tabelle 10: Kategorieeinteilung der gesunden Patienten nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Kategorie	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration (1 Versuch mehr)	abgebrochene Expiration	Compliancemangel (3 Versuche weniger)
A1	18	3	2	1
B1	4	1	1	1
D1	2	2	0	0
A0	3	8	14	6
B0	0	4	7	6
D0	0	10	3	10
plausibel	22	4	3	2
unplausibel	5	24	24	22

Tabelle 11: Kategorieeinteilung der Asthmatiker nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Kategorie	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	abgebrochene Expiration (1 Versuch weniger)	Compliancemangel
A1	29	10	12	1
B1	13	2	1	2
D1	1	10	1	1
A0	1	12	20	18
B0	1	4	7	11
D0	0	7	3	12
plausibel	42	12	13	3
unplausibel	3	33	31	42

Tabelle 12: Kategorieeinteilung der Patienten mit CF nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Kategorie	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	abgebrochene Expiration	Compliancemangel
A1	10	2	1	3
B1	5	1	2	0
D1	0	1	1	0
A0	0	6	4	6
B0	0	3	4	2
D0	0	2	3	4
plausibel	15	3	3	3
unplausibel	0	12	12	12

Tabelle 13: Kategorieeinteilung der Patienten mit COPD nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Kategorie	korrekte Manöver	ungenügende Inspiration	abgebrochene Expiration	Compliancemangel
A1	57	15	15	5
B1	22	4	4	3
D1	3	13	2	1
A0	4	26	38	30
B0	1	11	18	19
D0	0	19	9	26
Plausibel	79	19	19	8
unplausibel	8	69	67	76

Tabelle 14: Kategorieeinteilung aller Atemwegsobstruktiven nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Für die Spezifitäten und Sensitivitäten des Algorithmus ergaben sich somit:

	mit Variabilitätskriterien		ohne Variabilitätskriterien	
	Obstruktive	Gesunde	Obstruktive	Gesunde
Spezifität (Erkennung korrekter Fluss-Volumen-Kurven) bei allen Probanden	/	/	93,3%	94,6%
Spezifität bei denjenigen gesunden Probanden, welche die gesamte Versuchsreihe durchführten	90,8%	91,7%	94,2%	91,7%
Sensitivität (Erkennung inkorrektter Fluss-Volumen-Kurven)	82,2%	86,8%	76,0%	83,3%

Tabelle 15: Spezifität und Sensitivität des optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Als bemerkenswertes Faktum fiel auf, dass ein relativ hoher Anteil der Datensätze, bei denen die Inspiration ungenügend war, durch zu hohe Variabilitäten als unplausibel deklariert werden konnte, hingegen Manöver mit ungenügender Mitarbeit oder vor allem frühzeitig abgebrochener Expiration oftmals gut reproduziert wurden und das Variabilitätskriterium passierten, jedoch durch den Akzeptabilitätsalgorithmus als nicht plausibel erkannt wurden. Dies zeigt die grundsätzlichen Grenzen der Variabilitätsanalyse.

In den nachfolgenden Tabellen ist dieser Sachverhalt nochmals dargestellt. Hierbei stellen die Relativprozente den Anteil der nur aufgrund der Variabilität oder nur aufgrund des Akzeptabilitätsalgorithmus für unplausibel deklarierten Messungen an den insgesamt als inkorrekt erkannten Messungen dar.

	Gesunde	Obstruktive
zu hohe Variabilität	47,9% / 71,9 rel%	36,3% / 46,4 rel%
laut Algorithmus unplausibel	56,2% / 84,4 rel%	63,6% / 81,2 rel%

Tabelle 16: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit ungenügender Inspiration (vgl. 4.3.2.1.). Die ersten Prozentzahlen jeder Zelle zeigen den Anteil der definiert inkorrekten Messungen, der mit dem in der jeweiligen Zeile genannten Kriterium tatsächlich als invalide erkannt wurde. Die jeweils zweiten Prozentzahlen (rel%) geben an, welchen Anteil das in der Zeile genannte Kriterium an der Gesamtleistung des optimierten Algorithmus bei der Erkennung der invaliden Messungen hatte.

	Gesunde	Obstruktive
zu hohe Variabilität	18,7% / 19,6 rel%	12,8% / 16,4 rel%
laut Algorithmus unplausibel	95,8% / 100,0 rel%	75,6% / 97,0 rel%

Tabelle 17: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit selektiv ungenügender Expiration (vgl. 4.3.2.2.). Zur Erklärung der dargestellten Werte siehe Tabelle 16.

	Gesunde	Obstruktive
zu hohe Variabilität	43,7% / 44,7 rel%	32,1% / 35,5 rel%
laut Algorithmus unplausibel	97,9% / 100,0 rel%	89,3% / 98,7 rel%

Tabelle 18: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit insgesamt ungenügender Mitarbeit (vgl. 4.3.2.3.). Zur Erklärung der dargestellten Werte siehe Tabelle 16.

5.5. Anwendung des Algorithmus auf verfügbare Datensätze

Zur Beurteilung der praktischen Anwendbarkeit und zur Abschätzung der Anzahl invalider Messungen wurde der Algorithmus an zwei verfügbaren Datensätzen getestet, in denen sich eine Vielzahl an Einzelmessungen befand. Es wurde also stets das Variabilitätskriterium ‚C‘ zugeordnet.

5.5.1 Beschreibung der Datensätze

In Datensatz Nr. 1 befanden sich ausschließlich Daten, die unter Aufsicht einer MTA mit 25jähriger Berufserfahrung und eines Arztes gewonnen und für fehlerfrei befunden wurden (n=150). Diese Daten sollten folglich den Algorithmus als plausibel passieren, sofern dieser tatsächlich eine hohe Spezifität aufweist. Auf diese Weise sollte die Spezifität an einem unabhängigen Datensatz überprüft werden.

Die Messwerte stammten aus der Ambulanz von Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München und wurden während der Zeit der Erstellung der Doktorarbeit im Rahmen der klinischen Routine gewonnen. Sie umfassten ein breites Spektrum von Patienten verschiedenen Alters und Geschlechts mit unterschiedlichen Berufsanamnesen. Sowohl Atemwegsgesunde als auch Patienten mit obstruktiven Atemwegserkrankungen waren enthalten. Das Alter variierte zwischen 24 und 74 Jahren (Mittelwert 44 Jahre), der Anteil der Männer betrug 47%, derjenige der Frauen 53%. Der BMI variierte zwischen 14,0 und 37,6 (Mittelwert 25,1) kg/m².

Datensatz Nr. 2 umfasste ausschließlich fehlerbehaftete Manöver, wobei die Art des Fehlers variierte (ungenügende Expirationsleistung, Artefakte durch Husten o.ä., mangelhafte Inspiration, frühzeitig abgebrochene Expiration etc.). Hier sollte die Sensitivität des Algorithmus an einem unabhängigen Datensatz (n=150) überprüft werden.

Analog Datensatz Nr. 1 wurde Datensatz Nr. 2 im Rahmen der klinischen Routine in der Ambulanz von Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU München während der Zeit der Erstellung der Doktorarbeit erhoben. Das Alter der Probanden lag zwischen 18 und 74 Jahren (Mittelwert 31 Jahre), der Anteil der Männer betrug 61%, derjenige der Frauen 39%. Der BMI variierte zwischen 17,3 und 42,6 (Mittelwert 24,3) kg/m².

Beide Datenbanken enthielten forciert-expiratorische Werte von Patienten aller Altersstufen beider Geschlechter mit unterschiedlichem Befund der Lungenfunktion (Gesunde, Atemwegsobstruktion, restriktive Ventilationsstörung, kombinierte Ventilationsstörung). Sie stellten eine randomisierte und vermutlich weitgehend repräsentative Stichprobe eines Gesamtkollektivs dar, das für Anwendungen in der klinischen Praxis interessant ist.

Ferner wurde ein Satz spirometrischer Daten (Datensatz Nr. 3) aus einer arbeitsmedizinischen Studie an Landwirten mit Berufsasshtha mittels des Algorithmus auf Akzeptabilität getestet. Die Messungen waren unter ärztlicher Aufsicht gewonnen und entsprachen allesamt den ATS/ERS-Akzeptabilitätskriterien. Der Datensatz umfasste 305 Einzelmessungen.

Als Datensatz Nr. 4 wurden 7000 Messungen aus der Mukoviszidoseambulanz der Pneumologie, Klinikum Innenstadt der LMU München (PD Dr. Fischer, Leitung Prof. Dr. Huber) herangezogen. Diese Messungen dienten dazu, die Wertigkeit des Algorithmus bei der retrospektiven Analyse häuslicher, ohne Aufsicht gewonnener Messungen im Rahmen einer telemedizinischen Überwachung zu eruieren.

5.5.2 Ergebnis der Analyse der Datensätze

Die Auswertung von Datensatz Nr. 1 erwies, dass 139 der 150 korrekt durchgeführten Messungen vom Algorithmus als korrekt klassifiziert wurden. Daraus resultierte eine Spezifität von 92,7%.

In Datensatz Nr. 2 wurden 116 der 150 inkorrekten Messungen als solche erkannt, entsprechend einer Sensitivität von 77,3%.

Die in beiden Datensätzen beobachteten Werte waren sehr ähnlich den Werten der Spezifität (91,7% bis 94,6%) und Sensitivität (76,0% bis 83,3%), die ohne Verwendung der Variabilität bei der

Akzeptabilitätsprüfung durch den Algorithmus in den Testkollektiven ermittelt worden waren (vgl. Tabelle 15).

Bei der Auswertung der 305 Messungen des Datensatzes Nr. 3 passierten 237 den Algorithmus als plausibel (= Kategorie C1) und 68 als unplausibel (= Kategorie C0).

Da man, sofern man die Sensitivität und Spezifität eines Verfahrens kennt, Rückschlüsse auf die Zahl der in Wahrheit korrekten und inkorrekten Datensätze ziehen kann, erfolgte mittels dieser Ergebnisse eine Abschätzung darüber, wie viele Daten das ATS/ERS-Kriterium passierten und trotzdem inakzeptabel waren.

Dazu wurde eine Spezifität des Algorithmus von 90-95% und eine Sensitivität des Algorithmus von 75-80% angenommen, sofern dieser aufgrund des Vorliegens von Einzelmessungen nicht auf das Variabilitätskriterium zurückgreifen kann. Die Zahl der tatsächlich korrekten Manöver (K) lässt sich dann mit Hilfe der vom Algorithmus für unplausibel deklarierten Daten (F') mit folgender Formel abschätzen:

$$K[\%] = \frac{\text{Sensitivität}_{\text{Algorithmus}} - F'[\%]}{\text{Sensitivität}_{\text{Algorithmus}} + \text{Spezifität}_{\text{Algorithmus}} - 1}$$

Daraus ergab sich nach Einsetzen der angenommenen Grenzwerte für Sensitivität und Spezifität des Algorithmus eine geschätzte Anzahl von 229 bis 252 tatsächlich korrekten und somit von 53 bis 76 tatsächlich inkorrekten Manövern. Da diese jedoch allesamt das ATS/ERS-Kriterium der Variabilität als akzeptabel passierten, ist davon auszugehen, dass dieses effektiv eine Spezifität von 75-82% aufwies.

Die Auswertung des Datensatzes Nr. 4 ergab, dass mittels des Algorithmus nur 4151 Messungen (entsprechend 59,3%) als plausibel, hingegen 2849 Messungen (40,7%) als unplausibel deklariert wurden. Nach Abschätzung der realen Zahlen gemäß obigem, bei der Analyse des Datensatzes Nr. 3 genannten Verfahren ergab sich ein geschätzter wahrer Anteil von 49-56% korrekt durchgeführten und 44-51% inkorrekt durchgeführten Manövern.

6. Diskussion

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, einen Algorithmus zu entwickeln, der die Plausibilität expiratorischer Fluss-Volumen-Kurven auf der Basis einer minimalen Anzahl an Eckdaten mit höchstmöglicher Sensitivität und Spezifität prüft und eine empirisch gestützte Erweiterung bisheriger Akzeptabilitätskontrollen darstellt.

Um dieses Ziel zu realisieren, wurde zunächst in Vorüberlegungen eruiert, welche Relationen zwischen den Messgrößen PEF, MEF75, MEF50, MEF25, FVC und FEV₁ in einer plausiblen Fluss-Volumen-Kurve gegeben sein müssen.

Zur Überprüfung der sich daraus ergebenden Konzepte und zur Extraktion der relevanten Kriterien wurde eine experimentelle Studie durchgeführt, in der 45 lungengesunde oder atemwegsobstruktive Probanden jeweils 3 korrekte forcierte Expirationsmanöver und jeweils 3 Messungen mit ungenügender Inspiration, frühzeitig abgebrochener Expiration, sowie mangelhafter Ausatemleistung durchführten. Weitere 134 Personen führten ausschließlich kontrolliert korrekte Messmanöver durch, um die Datenbasis für die geforderte hohe Spezifität der Erkennung valider Messdaten zu verbreitern.

Auf der Grundlage dieser Daten wurde zunächst die Struktur des Algorithmus optimiert, sodann die numerischen Werte der Einzelkriterien. Im nächsten Schritt wurden die Kriterien in ihrer Kombination simultan optimiert. Der abschließende Schritt umfasste die Synthese des entwickelten Akzeptabilitätsalgorithmus mit gängigen Variabilitätskriterien.

Der so erhaltene optimierte und empirisch validierte Gesamtalgorithmus bezieht sich allein auf die Stützpunkte einer Fluss-Volumen-Kurve und kann sowohl Einzel- als auch Mehrfachmessungen auswerten. Es erwies sich, dass er mit hoher Sensitivität und Spezifität die Akzeptabilität bzw. Plausibilität eines forciert expiratorischen Datensatzes klassifizierte und bei Mehrfachmessungen die bereits etablierte Variabilitätsprüfung von Peak Flow, forciertem Einsekundenvolumen und Tiffeneau-Index mit zusätzlichem Gewinn integrieren konnte. Der Vergleich der zur Entwicklung herangezogenen Testkollektive mit Messungen, die der klinischen Routine entstammten, ergab ähnliche Werte für Sensitivität und Spezifität. Aus diesem Grund scheint der Algorithmus für die klinische Praxis unmittelbar geeignet und von Nutzen. Dies gilt sowohl für stationäre Messungen als auch für tele- und arbeitsmedizinische Anwendungen.

6.1. Aktueller Stand der Literatur

Es erscheint sinnvoll, den in der vorliegenden Arbeit entwickelten Algorithmus mit international anerkannten Kriterien der Plausibilitätsprüfung von Spirometriedaten zu vergleichen. Allerdings finden sich hierzu in der Literatur nur wenige Angaben verglichen mit der Verbreitung und Bedeutung der spirometrischen Messung.

Als der am besten etablierte Standard gilt derjenige der American Thoracic Society (ATS). Dieser wurde erstmals im Jahre 1979 veröffentlicht und 1987 und 1994 überarbeitet [2, 3]. Er unterscheidet sich nur unmaßgeblich von den 1993 seitens der European Respiratory Society (ERS) herausgegebenen Richtlinien [19]. Beide Empfehlungen wurden im Jahre 2005 von einer ATS/ERS Task Force zusammengefasst und publiziert [1]. Diese Empfehlungen werden im Folgenden aufgeführt und diskutiert.

6.1.1. Darstellung der ATS/ERS-Kriterien

Sowohl ATS als auch ERS empfehlen folgendes Vorgehen bei der Durchführung eines Lungenfunktionstestes in der angegebenen Reihenfolge [1, 2, 3]:

- 1.) Sicherung der Gerätequalität
- 2.) Kalibrierung der Messgeräte mindestens 1x täglich oder bei veränderten Raumbedingungen
- 3.) Befragung des Patienten zwecks Ermittlung der Normwerte (Geschlecht, Alter, Körpergröße, Körpergewicht, bekannte Krankheiten, Medikation, Nikotinabusus, Atopie)
- 4.) Vorführen des Manövers durch einen Arzt oder ärztliches Hilfspersonal (korrekte Körperhaltung, korrekte Durchführung des Messmanövers, korrekte Position des Mundstückes, Nasenklammer)
- 5.) Messung unter Aufsicht und mit hinreichend starker Anleitung durch den Untersucher
- 6.) Kontrolle der Akzeptabilität
- 7.) Kontrolle der Variabilität
- 8.) Herausfiltern der besten Datensätze
- 9.) Klinische Befundung und Interpretation
- 10.) Feedback zur Qualitätskontrolle

Da der in der vorliegenden Studie entwickelte Algorithmus die technische Qualitätskontrolle der Messapparatur ebenso voraussetzt wie die oben aufgeführten Kriterien und darüber hinaus nicht auf eine Hilfestellung für die Befundung abzielt, soll in Folgenden nur auf die Akzeptabilitäts- und Variabilitätskriterien der ATS und ERS [1, 2, 3] näher eingegangen werden.

Empfehlungen zur Akzeptabilität (ATS und ERS)

1. Die Inspiration vor dem forcierten Ausatemmanöver muss maximal sein. In maximaler Inspirationslage soll möglichst keine Pause > 1 s unternommen werden.
2. Es muss ein befriedigender Manöverstart vorliegen. Zur weiteren Präzisierung wird in der Volumen-Zeit-Kurve derjenige Zeitpunkt bestimmt, an dem die Steigung maximal ist (entspricht dem expiratorischen Spitzenfluss PEF). Dann wird die Steigungsgerade tangential angelegt, so dass sich durch den Schnittpunkt mit der Abszisse ein neuer extrapoliertes Startzeitpunkt ergibt. Das Volumen, welches bis zu diesem Punkt ausgeatmet wurde, entspricht dem extrapolierten Volumen (V_{ep}) und muss kleiner sein als 5% des FVC oder maximal 0,15 L.
3. Die sogenannten End-of-Test-Kriterien müssen erfüllt sein. Diese sind:
 - a.) ein Plateau in der Volumen-Zeit-Kurve, d.h. keine Flussrate für mindestens 1 s bei einer Expirationsdauer > 6 s (Kinder > 3 s)

oder
 - b.) der Patient kann oder soll trotz größter Anstrengung nicht länger ausatmen.
4. Der Patient darf während der ersten Sekunde nicht husten.
5. Es darf während des Manövers kein Glottisverschluss vorliegen, z.B. durch ein Valsalvamanöver.
6. Das Mundstück muss während der Messung stets offen sein.
7. Der Mund des Patienten muss das Mundstück vollständig umschließen. Es darf keine ausgeatmete Luft am Mundstück vorbeiströmen. Der Patient muss die Nasenklammer korrekt aufsetzen.
8. Die Expirationsleistung muss während des gesamten Manövers maximal sein.

Mortimer und Mitarbeiter [24] geben zusätzlich an, dass die Zeit bis zum Erreichen des Peak Flow kleiner als 120 ms sein sollte und in den letzten 0,5 s des Manövers ein Volumen von maximal 100 mL ausgeatmet werden darf.

Unter diesen Vorgaben sollten mindestens 3 akzeptable Manöver aufgezeichnet, jedoch maximal 8 Einzelversuche pro Patient unternommen werden [1, 2, 3, 19, 24]. Bei ausschließlich unakzeptablen Manövern sollten diese nicht zwangsläufig verworfen werden, da manche Personen zur Erfüllung aller geforderten Akzeptabilitätskriterien nicht in der Lage sind und trotzdem für die klinische Befundung ausreichende Fluss-Volumen-Kurven produzieren [1].

Empfehlungen zur Variabilität (ATS)

1. Die maximale FVC soll höchstens 0,20 L größer sein als die nächstkleinere.
2. Das maximale FEV₁ soll höchstens 0,20 L größer sein als das nächstkleinere.

Die Details der Empfehlungen zur Variabilität einiger Lungenfunktionsparameter verschiedener Autoren sind Tabelle 19 zu entnehmen. Dabei beziehen sich die maximal zulässigen Variabilitäten stets auf den maximalen und den nächstkleineren Wert.

Eine hohe Variabilität stellt für ATS und ERS keinen Grund dar, die Messdaten zu verwerfen, solange sie die elementarsten Akzeptabilitätskriterien erfüllen [1, 2, 3, 19, 22, 26]. Messungen, welche eine zu hohe Variabilität aufweisen, sollten dementsprechend markiert, jedoch beibehalten werden. Die Variabilität ist laut Empfehlung allerdings bei der Interpretation der Messdaten und Selektion der besten Manöver (im Falle von mehr als 3 akzeptablen) in Betracht zu ziehen. Ob ein Datensatz Verwendung findet, ist dem Befunder überlassen.

Große Schwankungen einzelner Messdaten haben ihre Ursache oft in der ungenügenden Inspiration [1, 8]. Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden (siehe Tabelle 16).

		PEF	FEV ₁	FVC
E	Quanjer et al., (Statement of the ERS), 1993	10%	5% oder 0,10 L, falls 5% < 0,10 L	5% oder 0,10 L, falls 5% < 0,10 L
E	ATS, 1994 update	X	0,20 L	0,20 L
M	Pedersen et al., 1996	0,50 L/s (90Pz.)	X	X
M	Bellia et al., 2000	X	5,7% (Obstr.) 4,2% (Ges.)	12,4% (Obstr.) 9% (Ges.)
E	Mortimer et al., (Kinder mit Asthma) 2003	20%	10%	10%
M	Enright et al., 2004	0,80 L/s (90Pz.) 1,01 L/s (95Pz.)	0,12 L (90Pz.) 0,15 L (95Pz.)	0,15 L (90Pz.) 0,18 L (95Pz.)
E	Miller et al. (ATS/ERS-TaskForce), 2005	X	0,15 L bei FVC ≥ 1 L, sonst 0,10 L	0,15 L bei FVC ≥ 1 L, sonst 0,10 L

Tabelle 19: Empfehlungen und Messungen von Variabilitäten einzelner Parameter der Spirometrie (E = Empfehlung; M = Messergebnis; Pz. = Perzentile; Obstr. = Obstruktive; Ges. = Gesunde)

6.1.2. Vergleich des Algorithmus mit den Standardkriterien

Der hier vorgestellte Algorithmus stellt eine Plausibilitätskontrolle vor allem für solche Messdaten dar, die ohne Aufsicht gewonnen wurden, beispielsweise an einem portablen, vom Patienten autonom benutzten Spirometer. Bei so erhaltenen Datensätzen ist eine Kontrolle der Durchführung des Manövers ebenso wenig möglich wie beispielsweise eine Überprüfung der Körperhaltung des Patienten. Somit entfallen folgende Punkte der Empfehlung von ATS und ERS zur Akzeptabilitätskontrolle:

1.) Die maximale Inspiration vor dem forcierten Expirationsmanöver kann weder während der Messung noch danach überprüft werden, da portable Spirometer in aller Regel, unter anderem aus hygienischen Gründen, ausschließlich die Expiration aufzeichnen. Die vorausgehende Inspiration wird nicht am Gerät vorgenommen und ist somit nicht dokumentiert. Weiterhin muss davon ausgegangen werden, dass dieser Mangel nicht zwangsläufig zu auffällig hohen Variabilitäten einzelner Messungen führt, sofern der Patient stets um etwa das gleiche Volumen zu wenig einatmet. Somit kann eine submaximale Inspiration vor dem Messmanöver bei der Befundung unbemerkt zu fälschlicherweise niedrigen Flussraten und Lungenkapazitäten führen [8] und sogar eine Atemwegsobstruktion vortäuschen, sofern das FEV₁ isoliert betrachtet wird. Wichtig ist anzumerken, dass insbesondere bei einer Einzelmessung die Ausatemkurve völlig plausibel und korrekt erscheinen kann und dennoch alle Werte zu niedrig sind, da sie von einem zu geringen Inspirationsvolumen ihren Ausgang nahmen.

Auch eine Atempause von länger als einer Sekunde in maximaler Inspirationslage vor Beginn des forcierten Expirationsmanövers kann nicht ohne Aufsicht festgestellt werden, da sich der Patient zum Zeitpunkt der Einatmung noch nicht am Mundstück befindet.

2.) Die Kriterien, welche das Testende definieren, sind ohne Aufsicht schwer zu erfassen, da nicht beurteilt werden kann, ob der Patient trotz größter Anstrengung nicht mehr weiter auszuatmen in der Lage war. Eine ungenügende Expirationsleistung, hervorgerufen durch die erhöhte Anstrengung bei Patienten mit Atemwegsobstruktion oder durch Arbeitsmängel beim Gesunden, kann ebenso ein Plateau in der Flussgeschwindigkeit bedingen.

3.) Husten während des Manövers wird von einigen portablen Spirometern nicht registriert. Derartige Artefakte können bei der Beurteilung der Fluss-Volumen-Kurve nur dann leicht entdeckt werden, wenn das portable Spirometer nicht nur Daten, sondern auch die zugehörigen Kurven quasi kontinuierlich aufzeichnet; dies ist jedoch in der Regel nicht der Fall. Bei ausschließlicher Aufzeichnung einzelner Stützpunkte bleiben Artefakte zwischen diesen unbemerkt, und nur anhand von Auffälligkeiten der Stützpunktwerte können (begrenzte) Schlüsse gezogen werden.

4.) Ein teilweiser Verschluss des Mundstückes wird ebenso wenig erkannt wie am Mundstück vorbeiströmende Luft. Auch hier kann ein Fehler beim Umschließen des Mundstückes, wenn er wiederholt erfolgt, nicht zwingend anhand der Variabilität erkannt werden und führt damit bei der Befundung zu irreführenden Ergebnissen.

5.) Ob die Expirationsleistung während des gesamten Versuches maximal ist, kann ohne Aufsichtsperson nicht beurteilt werden. Als Folge werden Datensätze, die mit mangelhafter Compliance des Patienten entstehen, als korrekt angenommen und möglicherweise fälschlich als Hinweise auf eine Erkrankung gewertet.

Diese Tatsachen machen eine konventionelle Akzeptabilitätskontrolle nach ATS/ERS-Kriterien für ein portables, vom Patienten mitgeführtes und eigenständig benutztes Spirometer praktisch unmöglich. Sie führen dazu, dass Plausibilitätskontrollen an derartigen Geräten allenfalls durch die Kontrolle der Expirationsdauer und anhand der Variabilität direkt aufeinanderfolgend durchgeführter Manöver vollzogen werden können. Bereits 1993 [10] wurde jedoch darauf hingewiesen, dass bei Durchführung eines konventionellen forcierten Expirationsmanövers nur 18,7% der Messungen die Kriterien erfüllen, welche laut ATS ein zufriedenstellendes Testende definieren. Auch andere Autoren [16, 17] fanden selbst bei beaufsichtigten Messungen ein zufriedenstellendes Testende nach ATS-Kriterien nur bei 40,5% der atemwegsobstruktiven und 58,9% der atemwegsgesunden Personen in drei aufeinanderfolgenden Manövern.

Als ebenfalls problematisch erweist sich die Anwendung der konventionellen Kriterien bei Patienten mit hohem Alter oder Demenzerkrankung [16, 26]. Auf diesen Punkt soll später genauer eingegangen werden (siehe 6.3.1.).

Somit stellt der hier dargestellte Algorithmus nicht einfach eine Weiterentwicklung der bisherigen Standards, sondern eine völlig neue, physiologisch motivierte und empirisch abgesicherte Kontrollmethode dar. Dies könnte nicht zuletzt bei der Vorauswertung bzw. Vorauswahl großer spirometrischer Datensätze, die ohne Aufsicht gewonnen wurden, eine große Bedeutung haben. Doch auch bei Anwesenheit eines Arztes oder einer technischen Assistenzkraft während der Lungenfunktionsmessung kann der Algorithmus ergänzend zu den gängigen Standards verwendet werden. In diesem Falle ist die gemäß dieser Methode erfolgende Einteilung in die Kategorien „plausibel“ oder „nicht plausibel“ als Empfehlung und Hinweis anzusehen, der die Expertise des Untersuchers unterstützt.

In Anlehnung an die Ergebnisse anderer Studien [1, 2, 3, 19, 22] erscheint es somit sinnvoll, den Algorithmus in folgendem Kontext anzuwenden:

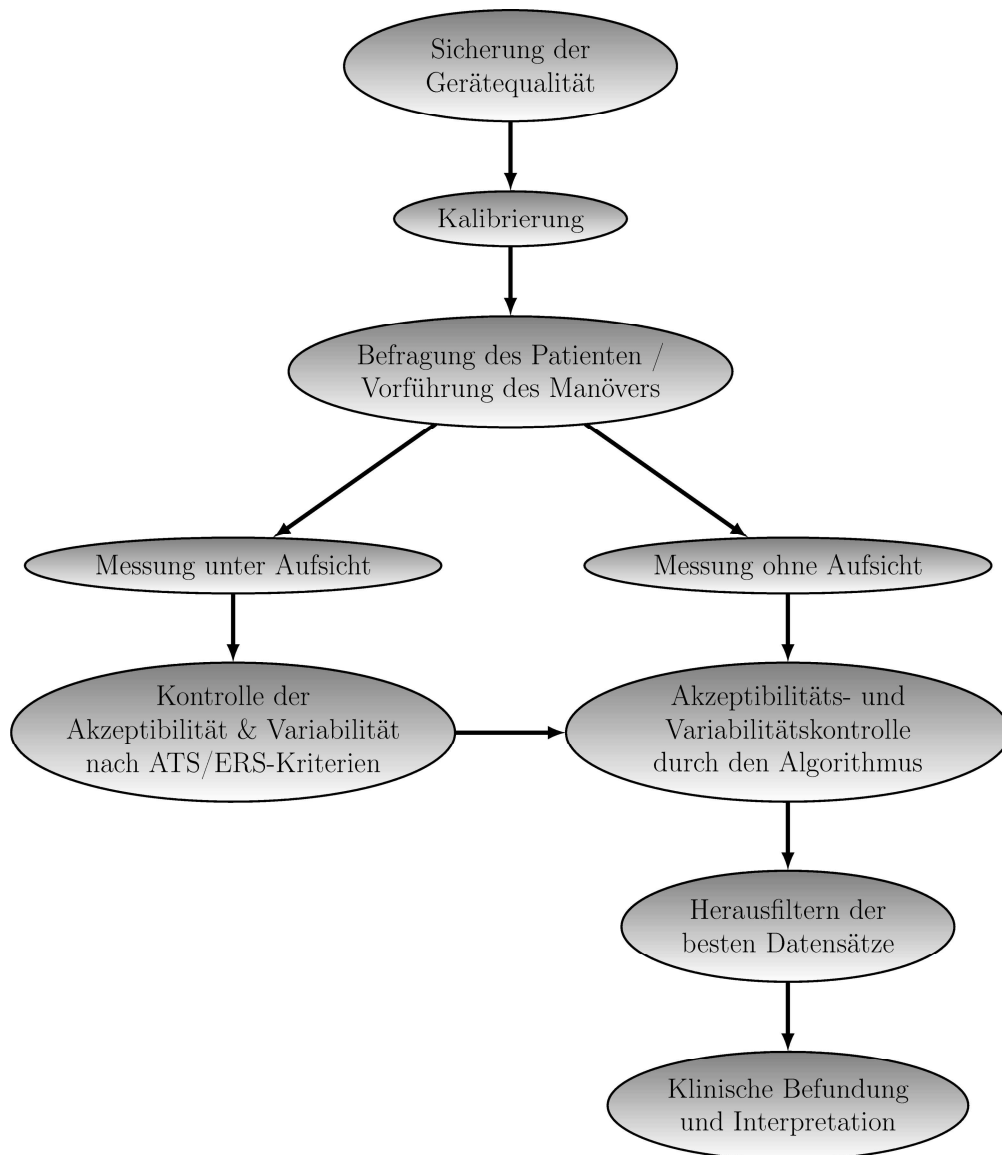


Abbildung 27: Mögliche Verwendung des Algorithmus

Bei der in dieser Abbildung genannten Selektion der besten Datensätze werden in der Regel sowohl das größte FEV₁ und die größte FVC als auch das beste Manöver (dasjenige mit der größten Summe aus FEV₁ und FVC) gewählt [1, 2, 3, 19, 24].

Im Gegensatz zu den etablierten Kriterien der Standardisierung deklariert der in dieser Studie entwickelte Algorithmus Daten mit zu hoher Variabilität als unplausibel und verwirft sie. Dabei wurden die Variabilitätskriterien auf der Basis früherer Studien, z.B. der von P.L. Enright und Kollegen [5], großzügig angelegt. Diese Studie zeigte an einem Kollektiv von 18.000 erwachsenen Patienten, dass 95% der Personen den Wert des FEV₁ bis auf 8,2% (150 mL) genau reproduzieren konnten (siehe Tabelle 19) und den PEF bis auf 16,0% (1,01 L/s). Die 90igste Perzentile lag bezüglich

des FEV₁ bei 6,1% (120 mL) und bezüglich des PEF bei 12,0% (0,80 L/s). Die Autoren gaben weiterhin einen nur geringen Einfluss von Größe, Geschlecht, Obstruktionsgrad oder Rauchverhalten auf das Vermögen an, reproduzierbare Daten zu liefern.

Da im vorgeschlagenen Algorithmus zusätzlich implementiert ist, dass nur Messwerte auf Variabilität geprüft werden, die innerhalb einer Stunde und ohne Applikation von allergenen oder anderen Noxen bzw. Medikamenten gewonnen wurden, ist davon auszugehen, dass eine merkliche Variabilität der Messwerte innerhalb des Vergleichsintervalls als Zeichen mangelnder Validität der Messwerte anzusehen ist.

Messungen, zwischen denen das genannte Zeitintervall überschritten wurde, sollten wiederum ausschließlich aufgrund mangelnder Akzeptabilität, nicht jedoch aufgrund fehlender Reproduzierbarkeit geprüft bzw. verworfen werden (Variabilitätskriterium ,C'), da sich beispielsweise der Obstruktionsgrad nicht nur durch Allergene, sondern auch durch andere Umwelteinflüsse kurzfristig ändern kann [12, 13, 14, 19].

Aufgrund der Tatsache, dass es Patienten mit sehr niedrigen expiratorischen Volumenflussraten oder geringer forcierter Einsekundenkapazität wegen der proportional sinkenden Absolutwerte schwer fällt, das prozentuale Variabilitätskriterium zu erreichen [5, 26], wurde hier jeweils ein absoluter Mindestwert vorgeschlagen und implementiert.

6.1.3. Vergleich von Algorithmus und Variabilitätskriterien

Obschon eine Gegenüberstellung der ATS/ERS-Akzeptabilitätskriterien und des in dieser Studie entwickelten Algorithmus aus den unter 6.1.2. angeführten Gründen mit Vorsicht zu interpretieren ist, wurde der Versuch eines direkten Vergleichs der Ergebnisse unternommen.

Interessanterweise ergab sich, dass eine nicht unbeträchtliche Anzahl von Atemmanövern zwar die konventionellen Variabilitätskriterien passierte, jedoch von dem Algorithmus als unplausibel deklariert wurde. Dies ist durchaus denkbar, da das in der Untersuchung verwendete Studienkollektiv (Datensatz Nr. 3) in der Lungenfunktionsmessung ungeschulte Probanden umfasste. Bei derartigen Probanden können erfahrungsgemäß aufgrund systematischer Mitarbeiterfehler in einer Serie wiederholter Messungen einige Werte hinreichend nahe beisammen liegen, um als bezüglich der Variabilität akzeptabel gewertet zu werden.

Diese Beobachtungen unterstreichen die Tatsache, dass eine alleinige Verwendung von Variabilitätskriterien unzureichend ist. Sie ist auch unrealistisch, da *de facto* ein gut geschulter Untersucher nur qualitativ akzeptabel erscheinende Messungen der Variabilitätsanalyse unterwerfen wird. Bei ungeschulten oder wenig erfahrenen Untersuchern bzw. bei vom Patienten zu Hause oder am Arbeitsplatz selbständig durchgeführten Messungen werden sich, falls überhaupt mehrere Messungen vorliegen, die Mängel der alleinigen Verwendung der Variabilitätskriterien bemerkbar machen.

6.2. Vergleichende Analyse anderer Datensätze

Um die praktische Bedeutung des Algorithmus zu prüfen sowie zu eruieren, ob die an den Testkollektiven erhaltenen Werte für Sensitivität und Spezifität realistisch sind, wurden weitere drei Datensätze ohne Einbeziehung der Variabilität ausgewertet.

Die Analyse der Datensätze Nr. 1 und 2, die weitgehend die Zusammensetzung von Patientenkollektiven einer pneumologischen bzw. arbeitsmedizinischen Ambulanz repräsentierten, erwies, dass sowohl Sensitivität als auch Spezifität realistischen Werten entsprachen. Aus diesem Grunde ist es wahrscheinlich, dass die Leistungsfähigkeit des in dieser Arbeit entwickelten Algorithmus nicht auf einer Selektion günstiger Daten beruht, sondern sich auch bei der praktischen Anwendung erweisen wird.

Der Algorithmus wurde nicht zuletzt im Hinblick auf tele- und arbeitsmedizinische Anwendungen entwickelt. Aus diesem Grunde wurde ein großer telemedizinischer Datensatz darauf geprüft, wie viele Messungen als akzeptabel klassifiziert wurden. Es war im Nachhinein aufgrund mangelnder Dokumentation durch das Gerät nicht zu eruieren, ob die häuslichen Messungen wie gewünscht mehrfach erfolgten oder nicht. Die Erfahrung legt nahe, dass die Mehrzahl der Daten auf Einmalmessungen beruhte. Für die Analyse standen im Falle von Mehrfachmessungen nur die schließlich ausgewählten Endergebnisse zur Verfügung. Daher favorisierte die Analyse der telemedizinischen Daten unter der Prämisse, dass es sich um Einzelmessungen handelte, eine optimistische Bewertung dieser Daten.

Ungeachtet der Tatsache, dass die Patienten mit Mukoviszidose zum einen eine besondere Motivation aufweisen sollten, korrekte und interpretierbare Messergebnisse zu liefern, zum anderen aufgrund der intensiven Betreuung eine besondere Schulung in der Durchführung von Lungenfunktionsmessungen anzunehmen war, fand sich, dass der Prozentsatz qualitativ akzeptabler häuslicher spirometrischer Messungen nur im Bereich von 50% lag. Beachtet man, dass der Zweck der telemedizinischen Überwachung wesentlich von der Gültigkeit valider Messungen bestimmt wird, so deuten diese Befunde auf die Notwendigkeit von Verbesserungen hin.

Die Ergebnisse unterstreichen darüber hinaus die Bedeutung des Algorithmus für telemedizinisch, das heißt autonom verwendete Spirometer. Sie lassen es wünschenswert erscheinen, unter Verwendung der Qualitätskontrolle und der Möglichkeit, die Ursachen einer mangelnden Mitarbeit zu spezifizieren, eine unmittelbare Rückkopplung für den Patienten einzubauen, um die Qualität der Messungen nachhaltig zu verbessern.

6.3. Kritisches Resümee

Ziel dieser Arbeit war es, über die etablierten Akzeptabilitätskriterien von ATS und ERS hinauszugehen und einen über einen weiteren Bereich anwendbaren Algorithmus zu entwickeln. Dieser sollte als eine Ergänzung dieser Empfehlungen angesehen werden, welcher auch unbeaufsichtigt gewonnene Datensätze zu prüfen in der Lage ist. Es versteht sich, dass auch der Algorithmus keineswegs fehlerfrei arbeiten kann und nicht zur Erkennung von perfekt inszenierten, vorsätzlich falsch durchgeführten Expirationsmanövern dient.

Ebenfalls sei darauf hingewiesen, dass der Algorithmus keine Beurteilung der Lungenfunktion im Sinne der klinischen bzw. diagnostischen Befundung umfasst; derartige Algorithmen sind verfügbar und teils schon in Lungenfunktionsgeräte integriert. Es handelt sich bei der vorgeschlagenen Methode ausschließlich um die Beurteilung der Güte einer Messung. Diese ist jedoch offensichtlich die Voraussetzung der Gültigkeit aller nachfolgend gezogenen Schlüsse [5, 7].

Im Folgenden sollen einige Aspekte der vorliegenden Arbeit im Einzelnen kritisch diskutiert werden.

6.3.1. Testkollektive

Da innerhalb des Studienzeitraumes keine Probanden mit rein restriktiver Ventilationsstörung zur Verfügung standen, konnten diese in die Entwicklung des Algorithmus nicht herangezogen werden. Gleiches galt für Probanden mit kombiniert obstruktiv-restriktiver Ventilationsstörung sowie Kinder.

Denkbar wäre, dass einzelne Grenzwerte der abzutestenden Relationen zwischen den Messgrößen zum einen vom Obstruktionsgrad, darüber hinaus jedoch auch vom Restriktionsgrad und eventuell vom Alter der Patienten abhängig sind. Das im zweiten Schritt zur Validierung des Algorithmus herangezogene Kollektiv umfasste allerdings Patienten aller Altersstufen und neben atemwegsobstruktiven auch restriktive Patienten und solche mit kombinierten Ventilationsstörungen. Der Algorithmus wies dessen ungeachtet eine hohe Spezifität und Sensitivität auf.

Ferner ist zu fragen, ob die Variabilitätsgrenzen auch in der Geriatrie, bei Kindern und bei demenzkranken Patienten Anwendung finden können. Da für die Aufzeichnung einer plausiblen Fluss-Volumen-Kurve - neben der Qualitätssicherung der Geräte - die Durchführung vom Patienten verstanden und in ein adäquates Atemmanöver umgesetzt werden muss, haben Kinder und Menschen mit geminderten physischen oder kognitiven Fähigkeiten Probleme bei der Realisierung desselben [16, 23, 26]. So wiesen bereits Bellia und Mitarbeiter [17] eine Korrelation zwischen kognitiver oder physischer Beeinträchtigung und Akzeptabilität eines forcierten Expirationsmanövers nach. In der gleichen Studie zeigte sich ferner, analog zu früheren Daten [19], dass mit zunehmendem Alter die Reproduzierbarkeit sinkt.

Allerdings wurde auch berichtet, dass das Beibehalten nichtreproduzierbarer Daten (sofern sie qualitativ akzeptabel erscheinen) die klinische Interpretation nicht notwendigerweise beeinträchtigt [23].

Daher muss davon ausgegangen werden, dass der vorgeschlagene Algorithmus, zumindest mit den gewählten Parametereinstellungen, eine größere Zahl von Messwerten von Kindern, dementen oder geriatrischen Patienten für unplausibel deklariert und verwirft, als dies an den Testkollektiven gefunden wurde. Unter anderem aus diesem Grund sollte das vom Algorithmus ermittelte Ergebnis nur als Hinweis zur Qualitätssicherung verstanden werden. Bei schwerkranken oder in der kognitiven Funktion eingeschränkten Patienten sollte versucht werden, das für die jeweilige Person optimale Ergebnis zu erzielen, auch wenn dieses nicht den Anforderungen entspricht [1]. Folglich sollten in diesem Falle auch Messwerte der hier definierten Kategorie ‚D1‘ beibehalten und nur dementsprechend markiert werden.

Bei strenger Beachtung dieser Aspekte steht zu erwarten, dass auch bei Patienten, denen es schwer fällt, plausible Manöver zu vollführen, die Anwendung des hier entwickelten Algorithmus eine Qualitätsverbesserung leisten wird [17, 29]. Gleiches gilt vor allem auch für Kinder, wobei hier zusätzlich ein benutzerfreundliches Spirometer und ein Anreiz, zum Beispiel in Form eines Punktesystems, empfohlen werden [24].

Darüber hinaus ist zu beachten, dass aufgrund der limitierten Größe der, wenngleich repräsentativen, Stichprobe untersuchter Probanden die gefundenen Grenzwerte verbesserungsfähig sind. Sie können darüber hinaus gegebenenfalls den Präferenzen des Untersuchers angepasst werden.

6.3.2. Studiendesign

Als Folge der Tatsache, dass jeder Studienteilnehmer die Gesamtheit der Messungen an einem Tag durchführte, mussten mindestens 12 nach den Vorgaben akzeptable Atemmanöver innerhalb des Zeitraums von etwa einer Stunde bewerkstelligt werden. Denkbar wäre gewesen, dass sich die Messwerte im Laufe der Zeit sowohl bezüglich der Höhe der Flussraten, als auch bezüglich der Lungenvolumina kontinuierlich anstrengungsbedingt verschlechterten. Um dem entgegenzuwirken, wurde die Reihenfolge der Atemmanöver variiert, so dass eventuelle systematische Effekte in die Streuung eingingen, nicht aber zu einer Verzerrung der ermittelten Grenzwerte führten.

6.3.3. Hardware

Die Verwendung des Algorithmus setzt bei Spirometern, wie andere qualitätssichernde Programme in diesem Bereich ebenfalls, eine Mindestanforderung an die Messgenauigkeit voraus. Neben einer präzisen Volumen- und Flussbestimmung spielt dabei auch das minimale Zeitintervall eine Rolle, innerhalb dessen das Gerät auf Veränderungen der Flussgeschwindigkeit zu reagieren in der Lage ist (Auflösungsvermögen). Es wurde nachgewiesen, dass nicht alle Firmen mit ihren Spirometern diesen Anforderungen gerecht werden [6].

Die Datensätze, die zur Entwicklung und Validierung des Algorithmus dienten, wurden ausschließlich an einem Ganzkörperplethysmographen mit präzisem Sieb-Pneumotachograph gewonnen, der die geforderten Qualitätskriterien erfüllte. Dennoch ist davon auszugehen, dass der Algorithmus ohne Einbußen der Güte auch auf Messungen an portablen Geräten übertragbar ist. Eventuelle systematische Messfehler eines den Qualitätsanforderungen nicht genügenden, tragbaren Gerätes können eine bedeutsame Rolle bei der Befundermittlung spielen, die hier geforderten Akzeptabilitätsbedingungen müssen aber auch von systematisch verzerrten Daten erfüllt werden. Allerdings kann im Prinzip eine mangelnde Dynamik bzw. Sensitivität des Messgeräts zu artefiziellen Verzerrungen der Relationen zwischen den Messwerten führen, so dass die Leistung des Algorithmus nicht mehr gewährleistet ist.

6.3.4. Grenzen des Algorithmus

Trotz einer sehr guten Sensitivität bezüglich der Erkennung von Fehlern, wie einer frühzeitig abgebrochenen Expiration oder submaximalen Expirationsleistung, sind dem Algorithmus bei anderen inkorrekten Messdaten Grenzen gesetzt.

So ist eine Erkennung von Artefakten, die durch Husten oder kurzzeitige Inspiration während der Expiration entstehen und zwischen den einzelnen Stützpunkten der Fluss-Volumen-Kurve liegen, durch den Algorithmus nur dann möglich, wenn sie sich auch auf die mittels Eckdaten interpolierte Fluss-Volumen-Kurve auswirken. Zum Beispiel bliebe ein kurzzeitiges Absinken und Wiederansteigen der Flussrate zwischen MEF75 und MEF50 unerkannt, solange die interpolierte Kurve stetig sinkt. Derartige Fehler werden bei einer Messung unter Aufsicht bzw. Inspektion einer kontinuierlich dargestellten Kurve leicht erkannt. Bei unbeaufsichtigter Messung ließe sich dieses Defizit dadurch beheben, dass das entsprechende spirometrische Gerät bei zu starken Atemstromschwankungen oder sogar Flussumkehr durch Inspiration eine Fehlermeldung gibt. Fraglich ist, ob ein Datensatz eines solchen Manövers komplett zu verwerfen ist, solange die aufgetretenen Artefakte sich beispielsweise nicht auf die Eckdaten PEF und FVC auswirken [1, 7]. Eine Beeinflussung des FEV_1 ist jedoch vorstellbar; daher sollten solche artefaktbeladenen Manöver in jedem Falle markiert werden.

Eine Identifikation insgesamt inkorrekt durchgeführter Atemmanöver, die jedoch allen Kriterien einer korrekten expiratorischen Fluss-Volumen-Kurve entsprechen, ist ebenfalls nicht möglich. So wird eine konstant submaximale Expirationsleistung nicht erkannt, wenn sie mehrfach innerhalb der vorgegebenen Variabilitätsgrenzen reproduziert wird und einen qualitativ plausiblen Verlauf annimmt. Hier kann die Beobachtung des Patienten während der Messung durch geschultes Personal nicht durch den Algorithmus ersetzt werden.

Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Spezifität der vorgeschlagenen Methode bei schwergradig lungenkranken oder demenzerkrankten Patienten sowie bei Patienten hohen Alters aufgrund der damit einhergehenden physischen Beeinträchtigungen absinkt. Hier ist eine die Variabilitätskriterien erfüllende Messung der Lungenfunktion ohne Aufsicht oft nicht möglich [16, 17], so dass lediglich eine Selektion der besten akzeptablen Daten vorgenommen werden kann.

Da eine Sensitivität von 100% unerreichbar ist, können in Einzelfällen inkorrekte Messungen den Algorithmus passieren, sofern sie alle Kriterien einer korrekten Fluss-Volumen-Kurve erfüllen. Das gleiche Problem stellt sich allerdings auch für einen menschlichen Bediener - außer bei Hinzuziehung weiterer Informationen, beispielsweise derjenigen Kriterien einer adäquaten Mitarbeit, die eine quasi-kontinuierliche Erfassung der Fluss-Volumen-Kurve erfordern. Diese können bei Bedarf leicht als zusätzliche Prüfpunkte in den Algorithmus integriert werden.

6.4. Ausblick

Der gefundene Algorithmus kann in vielerlei Hinsicht Verwendung finden und ist insbesondere für den Einbau in entsprechende spirometrische Hardware sowie die off-line-Prüfung großer Datensätze geeignet, wie sie beispielsweise in der Telemedizin anfallen.

Die gefundenen Grenzwerte bzw. Parameter sind prinzipiell flexibel angelegt. Die getroffene Unterscheidung zwischen Tiffeneauwerten $\geq 0,745$ und $< 0,745$ kann ebenfalls variabel gehandhabt werden. Grundsätzlich wäre sogar eine quasi stufenlose Grenzwerteinteilung der Relationen je nach Tiffeneau-Index möglich, sofern ausreichend große Datensätze zur Validierung zur Verfügung stehen. Dies kann unter Umständen näherungsweise mittels Interpolationsverfahren erfolgen. Es ist daher wünschenswert, den Algorithmus zukünftig so zu implementieren, dass er mittels elektronischer Datenverarbeitung in Zusammenspiel mit einem erfahrenen Befunder von Fluss-Volumen-Kurven kontinuierlich verbessert und angepasst wird.

Eine Integration des Algorithmus in entsprechende Geräte könnte dem Benutzer im Falle eines ungenügenden Messmanövers ein sofortiges Feedback liefern, z.B. durch visuelle oder Sprachausgabe, die auf den Mitarbeiterfehler sowie die Art der korrekten Durchführung hinweist. In Kombination mit einem fakultativ auf dem Display dargebotenen Video, welches die korrekte Durchführung des Manövers in anschaulicher Weise darstellt, könnte die Qualität der aufgezeichneten Daten deutlich verbessert werden (Abbildung 28). Durch den Ansatz, unplausible und unglaubwürdige Datensätze zu markieren, würde sich auch der zeitliche Arbeitsaufwand des befundenden Arztes enorm reduzieren. Dies ist für die Telemedizin, ein arbeitsmedizinisches Monitoring und vermutlich auch für langfristig angelegte Therapiestudien gleichermaßen bedeutsam. Bereits 1996 wurde darauf hingewiesen [29], dass eine konsequent erfolgende, adäquate Interaktion zwischen Technik, Benutzer und Arzt bzw. technischem Hilfspersonal durch verbesserte Software des Spirometers (mit Feedback) zu einer höheren Qualität der Messdaten führen kann.

Bezüglich einer zusätzlichen optischen und sprachlichen Unterstützung ist anzumerken, dass Enright und Kollegen [5] davon ausgehen, dass die Rolle von erfahrenem medizinischen Hilfspersonal, welches das Atemmanöver beaufsichtigt und den Patienten zur maximalen Leistung motiviert, der bedeutsamste Faktor bei der Gewinnung einer plausiblen und reproduzierbaren Fluss-Volumen-Kurve ist. Mit langjährig berufserfahrenem Personal seien unabhängig vom Patientenkollektiv über 90% der Messdaten akzeptabel zu halten. Allerdings legt die hier vorgelegte Arbeit nahe, zu eruieren, inwieweit in dem Falle, dass ein leistungsfähiger Algorithmus zur Qualitäts- bzw. Mitarbeiterbeurteilung vorliegt, eine Sprach- und Videoausgabe des Messgerätes die Anwesenheit einer Aufsichtsperson und deren Motivationsmaßnahmen zum Teil übernehmen könnten. Dies ist offensichtlich für Messungen an portablen Geräten von besonderer Relevanz.

Da nicht alle Messdaten fehlerbehafteter Manöver gänzlich verworfen werden müssen (so sind z.B. bei vorzeitig abgebrochener Expiration das forcierte Einsekundenvolumen und der Peak Flow oft verwertbar), wäre es ideal, wenn zukünftige Messgeräte neben einer Markierung des fehlerhaften Manövers auch Auskunft darüber gäben, welche Daten dennoch auswertbar sind [1, 7]. Auch diese Aufgabe könnte vom vorliegenden Algorithmus geleistet werden, da er alle Requisiten für eine derartige Beurteilung bereitstellt.

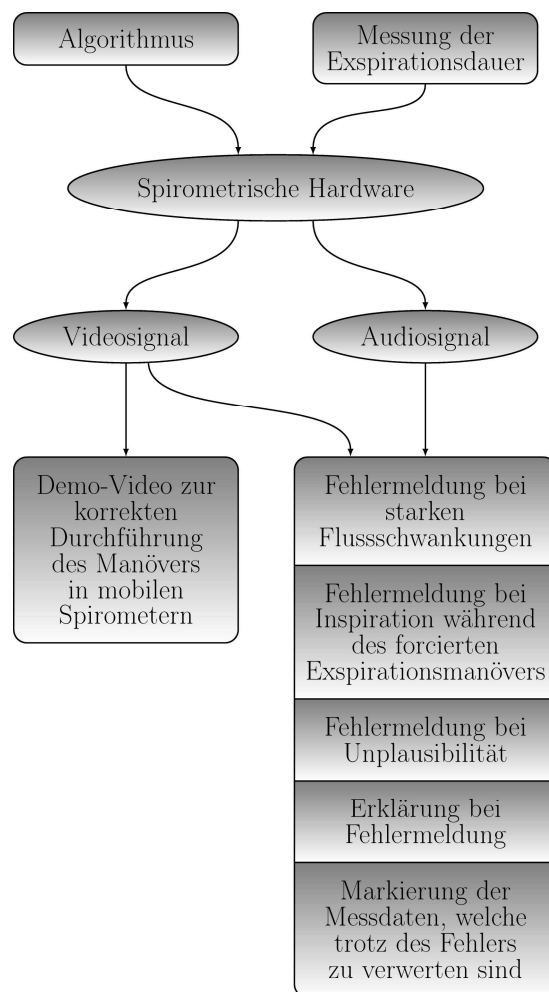


Abbildung 28: Ausblick

7. Zusammenfassung

Messungen der Lungenfunktion stellen einen unerlässlichen Bestandteil der klinischen Beurteilung von Patienten mit Atemwegs- und Lungenerkrankungen dar. Sie erfolgen unter Aufsicht im Labor oder unbeaufsichtigt in Form häuslicher und/oder arbeitsplatzbezogener Messungen. Die Erfahrung zeigt, dass Qualitätsmängel, welche die Interpretation der Ergebnisse erschweren, nicht ungewöhnlich sind. Daher sind Maßnahmen zur Qualitätsverbesserung geboten. Dies gilt insbesondere für die Telemedizin, das arbeitsmedizinische Monitoring oder häusliche Messungen in klinischen Studien, denn hierbei fallen große Datenmengen an, die eine Einzelfallbetrachtung unpraktikabel machen. Die üblichen portablen Geräte liefern aus messtechnischen Gründen nur in sehr begrenztem Umfang diejenigen Informationen, die zur Qualitätskontrolle nach etablierten Maßstäben verwertbar sind.

Daher wäre ein automatisierbares Verfahren wünschenswert, das die Zuverlässigkeit von forciert expiratorischen Lungenfunktionsmessungen (Fluss-Volumen-Kurven) mittels adjustierbarer Kriterien anhand der in portablen Spirometern maximal verfügbaren Information bewertet und eventuelle Fehlerquellen identifiziert, mit der Option, Verbesserungsmöglichkeiten für eine nachfolgende Messung anzugeben. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung eines derartigen Algorithmus sowie seine Validierung anhand von Messungen, die bekanntermaßen korrekt oder inkorrekt waren bzw. definierte und kontrollierte Mitarbeitsmängel aufwiesen. Vor allem sollte der Algorithmus in der Lage sein, Einzelmessungen zu bewerten, und das konventionelle Kriterium der Variabilität wiederholter Messungen wahlweise hinzuziehen, falls solche zur Verfügung stehen.

Zu diesem Zweck wurden in systematischer Weise Relationen zwischen Messgrößen der Fluss-Volumen-Kurve auf ihre diskriminatorische Kraft untersucht. Diese Relationen wurden in der Mehrzahl durch Quotienten beschrieben, deren kritische Werte anhand der Messungen empirisch bestimmt wurden, und fußten auf pathophysiologischen Plausibilitätskriterien oder auf heuristischen Beziehungen zwischen den Messgrößen, inklusive Indizes des korrekten initialen bzw. finalen Verlaufes der Fluss-Volumen-Kurve. Ziel der Optimierung war es, eine möglichst hohe Summe von Sensitivität und Spezifität zu erreichen; hierbei war die Sensitivität als die Wahrscheinlichkeit definiert, eine inkorrekte Messung zu identifizieren. Als Minimalerfordernis unter praktischen Gesichtspunkten sollte eine Spezifität von mindestens 90% in der Erkennung korrekter Messungen gewährleistet sein. Die Kriterien wurden sowohl einzeln als auch in ihrer Kombination geprüft und sodann in eine Sequenz integriert, die ein effizientes, konsekutives Prüfen der Messwerte erlaubte.

Die Entwicklung des Algorithmus und Optimierung der Parameter erfolgten an 45 lungengesunden Probanden bzw. Patienten mit respiratorischen Erkrankungen, die neben korrekten Messungen jeweils 3 wiederholte Atemmanöver mit 3 verschiedenen kontrollierten Mitarbeitsmängeln durchführten. Ferner wurden 321 Messungen von 134 Probanden herangezogen, die unter qualifizierter Aufsicht erfolgten und als korrekt eingestuft wurden. Dies erlaubte es, Sensitivität und Spezifität zu optimieren. Zur Validierung dienten unabhängige Messungen unter Aufsicht, von denen bekannt war, ob und

inwieweit sie als korrekt gelten konnten. Ferner wurden 4 weitere Datensätze, darunter telemedizinische Messungen, darauf geprüft, welche Prozentsätze als akzeptabel gelten konnten.

Ungeachtet der limitierten Information, die bei Beschränkung auf Einzelmessungen sowie wenige Kenngrößen der Fluss-Volumen-Kurve verfügbar war, erlaubte das konsekutive Abprüfen empirisch optimierter Quotienten eine hohe Spezifität und Sensitivität in der Erkennung valider und invalider spirometrischer Messwerte. Es war sogar möglich, Messungen als inkorrekt zu identifizieren, die das konventionelle Kriterium der Variabilität passierten. Im Optimierungskollektiv betrug die Spezifität in der Erkennung korrekter Einzelmessungen je nach Obstruktionsgrad bzw. Patientengruppe zwischen 91,7% und 94,2%, bei einer Sensitivität (Erkennung inkorrektur Messungen) von 76,0% bis 83,3%. Im Validierungskollektiv lagen die Sensitivität bei 77,3% und die Spezifität bei 92,7%. Die Hinzunahme konventioneller Variabilitätskriterien für prozentuale oder absolute Schwankungsbreiten wiederholter Messungen erhöhte die Sensitivität auf 82,2% bis 86,8%, bei einer nahezu unveränderten Spezifität von 90,8% bis 91,7%. Von den telemedizinischen Daten erwiesen sich nur ca. 50% als akzeptabel.

Somit belegte die Validierung des Algorithmus, dass selbst dann, wenn nur Einzelmessungen und wenige Kenngrößen der Fluss-Volumen-Kurve zur Verfügung stehen, die Qualität einer Messung mit Gewinn beurteilt werden kann. Dies äußerte sich in einer bemerkenswert hohen Sensitivität und Spezifität. Die Werte waren denjenigen vergleichbar oder überlegen, die sich mittels konventioneller Kriterien bei Kenntnis des kontinuierlichen Kurvenverlaufs der Fluss-Volumen-Kurve oder mittels wiederholter Messmanöver erzielen lassen. Nur in dem Falle, dass der Mitarbeitsmangel einzig in einer ungenügend tiefen Inspiration bestand, stellte die Variabilität das zuverlässigste Kriterium dar.

Vermutlich werden aus messtechnischen und hygienischen Gründen portable Spirometer auch in Zukunft weiterhin nur die Expiration erfassen, und ihr zeitliches Auflösungsvermögen wird für eine präzise Darstellung des Kurvenverlaufs nicht ausreichen. Daher stellt der hier entwickelte Algorithmus eine Verbesserung dar, welche für die zur Zeit und in absehbarer Zukunft verfügbaren Geräte Bestand hat. Dies steht auch für unter Aufsicht durchgeführte Messungen zu erwarten, deren Häufigkeit mit der zunehmenden Verbreitung stationärer Spirometer ebenfalls zunehmen wird, ohne dass in jedem Fall eine adäquate Schulung des Personals gewährleistet ist.

Der Algorithmus hat folglich nicht nur das Potential, die Auswertung longitudinaler Messungen zu Hause, am Arbeitsplatz oder im Rahmen klinischer Studien zu unterstützen, sondern bietet auch die Möglichkeit, die Qualität beaufsichtigter Messungen zu verbessern. Dies gilt insbesondere dann, wenn man ihn mit einer Rückkopplung versieht, die den Patienten bzw. das Personal mit konkreten Informationen darüber versorgt, worin der Mitarbeitsmangel vermutlich besteht und wie ihm abzuhelpen ist. Diese Information mit akustischen und visuellen Anweisungen und Hilfestellungen mittels Sprachausgabe und Videoanleitung auf einem Computerbildschirm zu verbinden, würde einen Schritt zu einem Spirometer darstellen, das valide und interpretierbare Messungen in maximaler Weise unterstützt.

8. Literaturverzeichnis

1. M.R. Miller, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger.
Standardisation of spirometry.
Series: ATS/ERS Task Force, European Respiratory Journal, 2005, 26: 319-338
2. American Thoracic Society.
Standardisation of Spirometry 1994 update.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1995, 152: 1107-1136
3. American Thoracic Society.
Standardisation of Spirometry 1987 update.
The American Review of Respiratory Disease, 1987, 136: 1285-1298
4. J. Wanger, J.L. Clausen, A. Coates, O.F. Pedersen, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, R. Crapo, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, R. Pellegrino, G. Viegi.
Standardisation of the measurement of lung volumes.
Series: ATS/ERS Task Force, European Respiratory Journal, 2005, 26: 511-522
5. P.L. Enright, K.C. Beck, D.L. Sherrill.
Repeatability of Spirometry in 18000 Adult Patients.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 169: 235-238
6. M.R. Miller, P.R. Atkins, O.F. Pedersen.
Inadequate peak expiratory flow meter characteristics detected by a computerised explosive decompression device.
Thorax, 2003, 58: 411-416
7. R. Pellegrino, G. Viegi, V. Brusasco, R.O. Crapo, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, J. Hankinson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, M.R. Miller, D. Navajas, O.F. Pedersen, J. Wanger.
Interpretative strategies for lung function tests.
Series: ATS/ERS Task Force, European Respiratory Journal, 2005, 26: 948-968
8. A.L. Coates, K.J. Desmond, D. Demizio, P.D. Allen.
Sources of variation in FEV₁.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1994, 149: 439-443
9. R.J. Pierce, D. Hillman, I.H. Young, F. O'Donoghue, P.V. Zimmerman, S. West, J.G. Burdon.
Respiratory function tests and their application.
Respirology, 2005, 10: 1-19

10. J.K. Stoller, S. Basheda, D. Laskowski, M. Goormastic, K. McCarthy.
Trial of standard versus modified expiration to achieve end-of-test spirometry criteria.
The American Review of Respiratory Disease, 1993, 148: 275-280
11. R.K. Albert, S.G. Spiro, J.R. Jett.
Clinical Respiratory Medicine.
Second Edition, Mosby Verlag, Philadelphia, 2004
12. E. Wanka, B. Werner, M. Pfeifer, R.A. Jörres, L. Grönke, D. Nowak.
Variability of lung function in COPD.
Proceedings of the American Thoracic Society, 2005, 2 (Abstracts Issue): A580
13. E. Wanka, B. Werner, M. Pfeifer, L. Grönke, R.A. Jörres, D. Nowak.
Individual relationship between weather variables and lung function in patients with COPD.
European Respiratory Journal, 2005, 26: 385
14. E. Wanka, B. Werner, L. Grönke, R.A. Jörres, D. Nowak, M. Pfeifer.
Association of lung function and meteorological parameters in patients with severe COPD.
Proceedings of the American Thoracic Society, 2006, 3 (Abstracts Issue): A614
15. Statistisches Bundesamt Deutschland.
<http://www.destatis.de/>, zuletzt aufgerufen am 24.01.2007,
Ref Type: Electronic Citation
16. V. Bellia, F. Pistelli, D. Giannini, N. Scichilone, F. Catalano, M. Spatafora, R. Hopps,
L. Carrozzi, S. Baldacci, F. Di Pede, P. Paggiaro, G. Viegi.
*Questionnaires, spirometry and PEF monitoring in epidemiological
studies on elderly respiratory patients.*
European Respiratory Journal, 2003, 21: 21-27
17. V. Bellia, R. Pistelli, F. Catalano, R. Antonelli-Incalzi, V. Grassi, G. Melillo, D. Olivieri,
F. Rengo.
Quality Control of Spirometry in the Elderly.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2000, 161: 1094-1100
18. N. Künzli, B. Kuna-Dibbert, D. Keidel, R. Keller, O. Brändli, C. Schindler, K.M. Schweinzer,
P. Leuenberger, U. Ackermann-Liebrich.
Longitudinal validity of spirometers – a challenge in longitudinal studies.
Swiss Med Weekly, 2005, 135: 503-508
19. P.H. Quanjer, G.J. Tammeling, J.E. Cotes, O.F. Pedersen, R. Peslin, J.C. Yernault.
*Lung Volumes And Forced Ventilatory Flows – Official Statement Of The European
Respiratory Society.*
European Respiratory Journal, 1993, 6: 5-40

20. M.P. Swanney, L.E. Beckert, C.M. Frampton, L.A. Wallace, R.L. Jensen, R.O. Crapo.
Validity of the ATS and Other Spirometric Algorithms Using FVC and Forced Expiratory Volume at 6s for Predicting a Reduced Total Lung Capacity.
Chest, 2004, 126: 1861-1866
21. M.R. Miller, R. Crapo, J. Hankinson, V. Brusasco, F. Burgos, R. Casaburi, A. Coates, P. Enright, C.P.M. van der Grinten, P. Gustafsson, R. Jensen, D.C. Johnson, N. MacIntyre, R. McKay, D. Navajas, O.F. Pedersen, R. Pellegrino, G. Viegi, J. Wanger.
General considerations for lung function testing.
Series: ATS/ERS Task Force, European Respiratory Journal, 2005, 26: 153-161
22. P.H. Quanjer, M.D. Lebowitz, I. Gregg, M.R. Miller, O.F. Pedersen.
Peak expiratory flow: conclusions and recommendations of a working party of the ERS.
European Respiratory Journal, 1997, 10: 2-8
23. C. Leroyer, L. Perfetti, C. Trudeau, J. L'Archeveque, M. Chan-Yeung, J.L. Malo.
Comparison of Serial Monitoring of PEF and FEV₁ in the Diagnosis of Occupational Asthma.
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, 158: 827-832
24. K.M. Mortimer, A. Fallot, J.R. Balmes, I.B. Tager.
Evaluating the Use of a Portable Spirometer in a Study of Pediatric Asthma.
Chest, 2003, 123: 1899-1907
25. O.F. Pedersen, T.R. Rasmussen, Ø. Omland, T. Sigsgaard, P.H. Quanjer, M.R. Miller.
Peak expiratory flow and the resistance of the mini-Wright peak flow meter.
European Respiratory Journal, 1996, 9: 828-833
26. J.L. Hankinson, K.M. Bang.
Acceptability and reproducibility criteria of the American Thoracic Society as observed in a sample of the general population.
The American Review of Respiratory Disease, 1991, 143: 516-521
27. American Thoracic Society.
Lung Function Testing: Selection Of Reference Values And Interpretative Strategies.
The American Review of Respiratory Disease, 1991, 144: 1202-1218
28. X. Baur, S. Isringhausen-Bley, P. Degens.
Comparison of lung-function reference values.
International Archives of Occupational and Environmental Health, 1999, 72: 69-83
29. D.E. Banks, M.L. Wang, L. McCabe, M. Billie, J. Hankinson.
Improvement in Lung Function Measurements Using a Flow Spirometer that Emphasizes Computer Assessment of Test Quality.
Journal of Occupational and Environmental Medicine, 1996, 38: 279-283

30. O. Brändli, C. Schindler, N. Künzli, R. Keller, A.P. Perruchoud.
Lung function in healthy never smoking adults: reference values and lower limits of normal of a Swiss population.
Thorax, 1996, 51: 277-283
31. M. Golshan, M. Mematbakhsh, B. Amra, R.O. Crapo.
Spirometric reference values in a large Middle Eastern population.
European Respiratory Journal, 2003, 22: 529-534
32. <http://www.anaesthetist.com/mnm/stats/roc/Findex.htm>, zuletzt aufgerufen am 13.02.2007,
Ref Type: Electronic Citation
33. U. Kaiser, C. Kecher.
C/C++.
Third Edition, Galileo Press, Bonn, 2005

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildungen

- Abbildung 1: Schematische Darstellung der Lungenvolumina
- Abbildung 2: Fluss-Zeit-Diagramm eines forcierten Expirationsmanövers
- Abbildung 3: Vergleich von Referenzwerten
- Abbildung 4: Schematische Darstellung einzelner Lungenvolumina beim Gesunden bzw. Patienten mit obstruktiver, restriktiver oder kombinierter Ventilationsstörung
- Abbildung 5: Inkorrekte Fluss-Volumen-Kurven bei denen $MEF_{75} > MEF_{50}$ nicht gilt
- Abbildung 6: Inkorrekte Fluss-Volumen-Kurven bei denen $PEF > A * MEF_{75}$ nicht gilt
- Abbildung 7: Darstellung des Quotienten MEF_{50}/MEF_{25}
- Abbildung 8: Darstellung des Quotienten $PEF/TIFF$
- Abbildung 9: Darstellung des Quotienten PEF/FVC
- Abbildung 10: Ausgangsstruktur des Algorithmus
- Abbildung 11: Algorithmus nach Selektion der wesentlichen Kriterien
- Abbildung 12: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten MEF_{50}/MEF_{25} bei Manövern mit $TIFF \geq 0,745$
- Abbildung 13: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/MEF_{75} bei Manövern mit $TIFF \geq 0,745$
- Abbildung 14: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten $PEF/TIFF$ bei Manövern mit $TIFF \geq 0,745$
- Abbildung 15: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten MEF_{50}/MEF_{25} bei Manövern mit $TIFF < 0,745$
- Abbildung 16: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/MEF_{75} bei Manövern mit $TIFF < 0,745$
- Abbildung 17: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten $PEF/TIFF$ bei Manövern mit $TIFF < 0,745$
- Abbildung 18: Spezifität, Sensitivität und deren Summe in Abhängigkeit vom Quotienten PEF/FVC bei Manövern mit $TIFF < 0,745$
- Abbildung 19: ROC-Kurven des Quotienten MEF_{50}/MEF_{25}
- Abbildung 20: ROC-Kurven des Quotienten PEF/MEF_{75}
- Abbildung 21: ROC-Kurven des Quotienten $PEF/TIFF$
- Abbildung 22: ROC-Kurven des Quotienten PEF/FVC
- Abbildung 23: ROC-Kurve des gesamten Algorithmus bei Schwankung der Grenzwerte um das gefundene Optimum

Abbildung 24: Robustheitsdiagramm für Messdaten mit $\text{TIFF} \geq 74,5\%$

Abbildung 25: Robustheitsdiagramm für Messdaten mit $\text{TIFF} < 74,5\%$

Abbildung 26: Optimierter Algorithmus

Abbildung 27: Mögliche Verwendung des Algorithmus

Abbildung 28: Ausblick

Tabellen

Tabelle 1: Vergleich von Referenzwerten

Tabelle 2: Anthropometrische Kenngrößen

Tabelle 3: Manöverzahlen der 45 Teilnehmer, die die gesamte Messreihe begannen

Tabelle 4: Manöverzahlen der Probanden, welche nur Einzelmessungen ablieferten

Tabelle 5: Manöverzahlen des Gesamtkollektivs

Tabelle 6: Kritische Werte für die in der linken Spalte angegebenen Quotienten im Verhältnis zur geforderten Spezifität. Die Werte in Klammern geben die tatsächlich mittels des jeweiligen Quotienten erreichte Spezifität an.

Tabelle 7: Spezifitäten und Sensitivitäten bei der Kombination von Kriterien bei Atemmanövern mit $\text{TIFF} \geq 74,5\%$ gemäß den oben genannten Vorgaben V1 – V4

Tabelle 8: Spezifitäten und Sensitivitäten bei der Kombination von Kriterien bei Atemmanövern mit $\text{TIFF} < 74,5\%$ gemäß den oben genannten Vorgaben V1 – V4

Tabelle 9: Variationsgrenzen einzelner Parameter zur Robustheitsprüfung

Tabelle 10: Kategorieeinteilung der gesunden Patienten nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 11: Kategorieeinteilung der Asthmatiker nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 12: Kategorieeinteilung der Patienten mit CF nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 13: Kategorieeinteilung der Patienten mit COPD nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 14: Kategorieeinteilung aller Atemwegsobstruktiven nach dem optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 15: Spezifität und Sensitivität des optimierten, um die Variabilität erweiterten Algorithmus

Tabelle 16: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit ungenügender Inspiration

Tabelle 17: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit selektiv ungenügender Expiration

Tabelle 18: Variabilität und Akzeptabilität der Datensätze mit insgesamt ungenügender Mitarbeit

Tabelle 19: Empfehlungen und Messungen von Variabilitäten einzelner Parameter der Spirometrie

Anhang

A.1. Programmwurf

Um eine Demonstration des Algorithmus abzugeben und zu zeigen, dass es möglich ist, ihn zu automatisieren und in entsprechende Hardware zu integrieren, wurde ein C++ Programm verfasst, welches in der Lage ist, Datensätze über die Tastatur oder als ASCII-formatierte Excel-Datei einzulesen und mittels des Algorithmus auszuwerten. Die Resultate werden grafisch und in eine Datei ausgegeben.

A.1.1. Benutzerhandbuch

Der gesamte Ordner „AlgoPro“ muss in ein beliebiges Verzeichnis auf die Festplatte kopiert werden. Eine weitergehende Installation ist nicht notwendig.

Nach dem Starten der Datei „AlgoPro.exe“ öffnet sich ein Hauptmenü mit folgenden Unterpunkten:

- 1.) **Neue Daten eingeben:** Hier können Spirometriedaten mittels der Tastatur eingegeben, gespeichert und ausgewertet werden.

Bei der Eingabe von Daten mittels Tastatur spielt es keine Rolle, ob bei Fließkommazahlen ein Punkt oder ein Komma verwendet wird. Vorname und Name dürfen maximal 40 Zeichen, jedoch keine Leerzeichen enthalten. Das Alter ist in Jahren, die Körpergröße in Zentimetern, beides ohne Kommastellen anzugeben. Bei Datums- und Zeiteingabe ist das im Programm angegebene Format zu wählen.
- 2.) **Eingegebene Daten einlesen und prüfen:** Zuvor mit der Tastatur eingegebene und gespeicherte Daten können hier eingelesen und mittels des Algorithmus ausgewertet werden.
- 3.) **Eingegebene Daten einlesen und nur die Akzeptabilität prüfen:** Wie bei Menüpunkt 2 werden zuvor eingegebene Daten eingelesen, jedoch ohne Prüfung der Variabilität ausgewertet.
- 4.) **ASCII formatierte Excel-Tabelle einlesen:** Dieser Menüpunkt stellt den Hauptbestandteil des Programms dar. Hier können große Datenmengen, sofern sie sich in einer Excel-Tabelle befinden, eingelesen und ausgewertet werden. Darauf soll im nächsten Unterkapitel genauer eingegangen werden.

Verwendung des Menüpunktes ‚4‘

Die auszuwertenden Daten müssen zunächst in eine Excel-Tabelle eingegeben werden, und zwar in einer vorgegebenen Formatierung. Ein Muster für eine solche Tabelle befindet sich im Unterverzeichnis „\dat“ („Muster.xls“):

- Name und Vorname: Beide Angaben dürfen maximal jeweils 40 Zeichen lang sein und keine Leerzeichen enthalten.
- Alter und Größe: Beide Felder sind ohne Nachkommastellen anzugeben; das Alter in Jahren und die Körpergröße in Zentimetern.
- Gewicht: Das Gewicht sollte in Kilogramm und mit oder ohne Nachkommastellen eingegeben werden.
- Datum: Das Format des Datums sollte dd.mm.yyyy oder mm.dd.yyyy entsprechen.
- Uhrzeit: Die Uhrzeitangabe sollte ohne Sekunden gemacht werden, also hh:mm.
- Flussraten: Sämtliche Flussraten sind in Litern pro Sekunde und mit oder ohne Nachkommastellen anzugeben.
- Volumina: FVC und FEV₁ sind in Litern und mit oder ohne Nachkommastellen anzugeben.
- Nr.: In dieses Feld ist eine ganze Zahl einzutragen. Felder mit gleicher Nummer werden neben der Akzeptabilität auch auf ihre Variabilität hin getestet. Sollen alle Werte als Einzelmessung und somit nur auf ihre Akzeptabilität hin geprüft werden, so sind verschiedene Nummern anzugeben.

Nach Erstellung der Exceltabelle muss im Unterverzeichnis „\dat\tocheck“ eine neue Textdatei erstellt werden (Unter Windows: Im Menüpunkt Datei → neu → Textdokument). Die Daten (exklusive der Kopfzeile und eventuellen Leerzeilen) in der Exceltabelle müssen nun markiert und in die Zwischenablage kopiert werden (STRG+C). Danach werden sie in das neu erstellte Textdokument eingefügt (STRG+V) und dieses gespeichert. Der Name des Textdokumentes ist frei zu wählen.

Nach Auswahl des Menüpunktes ‚4‘ ist der Name des zuvor erstellten Textdokumentes (ohne Endung .txt) anzugeben. Die Daten werden nun geprüft und das Ergebnis wird grafisch und in eine Datei ausgegeben.

Ausgabedatei

Die Ergebnisse der letzten Prüfung finden sich nach Beendigung der Grafikausgabe (durch Linksklick auf das Feld „EXIT“) im Unterordner „\dat“ in der Excel-Tabelle „results.xls“. In dieser werden alle als unplausibel deklarierten Datensätze mit Angabe einer Begründung in der letzten Spalte ausgegeben.

Parameterfestlegung

Die Parameter des Algorithmus sind in der Datei „limits.txt“ im Unterverzeichnis „\dat“ festgelegt und werden zum Startzeitpunkt des Programms von dort eingelesen. Sollten sich also Änderungen an den Zahlenwerten ergeben oder sollen diese kollektivspezifisch festgelegt werden, so können sie direkt in dieser Datei abgeändert werden.

A.1. 2. Quellcode

Der Quellcode des Programmes besteht aus der Hauptdatei „main.cpp“ und den Bibliotheksdateien „data1.cpp“, „data1.h“, „data2.cpp“ und „data2.h“.

In „data1.h“ wird die Datenbank definiert, in „data2.h“ sind die Newton-Interpolation und die cubic-spline-Interpolation für die grafische Reproduktion der Fluss-Volumen-Kurve gespeichert.

main.cpp

```
#include <iostream>
#include <cstdlib>
#include <stdlib.h>
#include <cstring>
#include <cmath>
#include "data1.h"
#include "data2.h"
#include "../igel/igel.h"
```

```
data bank[10000];
int numberofbanks;
float acceptable;
```

//TESTING METHOD

```
void testing(bool vartest)
```

```
{
    FILE *fp;
    int i, right=0;
    bool checkvar;
```

```
    fp=fopen("dat\\results.xls","w");
    if (!fp) exit(0);
```

```
    fprintf(fp,"Name %c Vorname %c Alter %c Datum %c",0x09,0x09,0x09,0x09);
    fprintf(fp,"Uhrzeit %c PEF %c MEF75 %c MEF50 %c MEF25 %c",0x09,0x09,0x09,0x09,0x09,0x09);
    fprintf(fp,"FVC %c FEV1 %c Erklärung \r\n\r\n",0x09,0x09,0x09,0x09);
```

```
    for (i=0; i<numberofbanks; i++)
```

```
    {
        //ALGORITHM
```

```
        bank[i].valid();
```

//REPEATABILITYTEST

```
        checkvar=vartest;
        if ((i>0) && (i<(numberofbanks-1)))
        {
            if ((bank[i-1].outvarnr()!=bank[i].outvarnr()) && (bank[i+1].outvarnr()!=bank[i].outvarnr()))
                checkvar=false;
```

```
        };
        if (i==0)
        {
            if (bank[i+1].outvarnr()!=bank[i].outvarnr())
                checkvar=false;
```

```
        };
        if (i==(numberofbanks-1))
        {
            if (bank[i-1].outvarnr()!=bank[i].outvarnr())
                checkvar=false;
```

```
        };
        if (numberofbanks==1)
        {
            checkvar=false;
        };
```

```
        bank[i].variability(checkvar);
```

```

if ((bank[i].outalg()==1)&&(bank[i].outvar()!='D'))
{
    right++;
}
else
{
    fprintf(fp,"%-41s %c %-41s %c %d %c",bank[i].outname(),0x09,
        bank[i].outforename(),0x09,bank[i].outage(),0x09);
    fprintf(fp,"%s %c %s %c %6.3f %c",bank[i].outdate(),0x09,bank[i].outclock(),0x09,bank[i].outpef(),0x09);
    fprintf(fp,"%6.3f %c %6.3f %c %6.3f %c",bank[i].outmef75(),0x09,bank[i].outmef50(),0x09,
        bank[i].outmef25(),0x09);
    fprintf(fp,"%6.3f %c %6.3f %c %s \r\n",bank[i].outfvc(),0x09,bank[i].outfev1(),0x09,bank[i].outexpl());
};
};

fclose(fp);

acceptable=100.0*right/numberofbanks;
};

```

//SAVE

```

void saving()
{
    FILE *fp;
    int i, k, numbers=1;
    char ch, filename[25], verzeichnis[20]="dat\\tocheck\\";

    fp=fopen("dat\\tocheck\\list.txt","r");
    if (!fp) exit(0);
    i=0;
    while(1)
    {
        fscanf(fp,"%c",&ch);
        if (feof(fp))
            break;
        if (ch==0x40)
            numbers++;
    };
    fclose(fp);
}

```

//...ADD DATA IN LIST.TXT

```

fp=fopen("dat\\tocheck\\list.txt","a");
if (!fp) exit(0);
for (k=0; bank[0].outnletter(k)!=0; k++)
{
    if (bank[0].outnletter(k)==-124)    fprintf(fp,"%c",'ä');
    else if (bank[0].outnletter(k)==-108)    fprintf(fp,"%c",'ö');
    else if (bank[0].outnletter(k)==-127)    fprintf(fp,"%c",'ü');
    else if (bank[0].outnletter(k)==-114)    fprintf(fp,"%c",'Ä');
    else if (bank[0].outnletter(k)==-103)    fprintf(fp,"%c",'Ö');
    else if (bank[0].outnletter(k)==-102)    fprintf(fp,"%c",'Ü');
    else if (bank[0].outnletter(k)!=0)    fprintf(fp,"%c",bank[0].outnletter(k));
};
fprintf(fp,"%c",0x09);
for (k=0; bank[0].outfnletter(k)!=0; k++)
{
    if (bank[0].outfnletter(k)==-124)    fprintf(fp,"%c",'ä');
    else if (bank[0].outfnletter(k)==-108)    fprintf(fp,"%c",'ö');
    else if (bank[0].outfnletter(k)==-127)    fprintf(fp,"%c",'ü');
    else if (bank[0].outfnletter(k)==-114)    fprintf(fp,"%c",'Ä');
    else if (bank[0].outfnletter(k)==-103)    fprintf(fp,"%c",'Ö');
};
}

```

```

else if (bank[0].outfnletter(k)==-102) fprintf(fp,"%c",'Ü');
else if (bank[0].outfnletter(k)!=0) fprintf(fp,"%c",bank[0].outfnletter(k));
};
fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%d",numbers);fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%s",bank[0].outdate());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%s",bank[0].outclock());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%d",numberofbanks);fprintf(fp,"%c",0x40);
fclose(fp);

sprintf(filename,"%d",numbers); strcat(verzeichnis,filename); strcat(verzeichnis,".txt");

```

//SAVE DATAFILE

```

fp=fopen(verzeichnis,"w");
if (!fp) exit(0);
for (i=0; i<numberofbanks; i++)
{
for (k=0; bank[0].outnletter(k)!=0; k++)
{
if (bank[0].outnletter(k)==-124) fprintf(fp,"%c",'ä');
else if (bank[0].outnletter(k)==-108) fprintf(fp,"%c",'ö');
else if (bank[0].outnletter(k)==-127) fprintf(fp,"%c",'ü');
else if (bank[0].outnletter(k)==-114) fprintf(fp,"%c",'Ä');
else if (bank[0].outnletter(k)==-103) fprintf(fp,"%c",'Ö');
else if (bank[0].outnletter(k)==-102) fprintf(fp,"%c",'Ü');
else if (bank[0].outnletter(k)!=0) fprintf(fp,"%c",bank[0].outnletter(k));
};

fprintf(fp,"%c",0x09);

for (k=0; bank[0].outfnletter(k)!=0; k++)
{
if (bank[0].outfnletter(k)==-124) fprintf(fp,"%c",'ä');
else if (bank[0].outfnletter(k)==-108) fprintf(fp,"%c",'ö');
else if (bank[0].outfnletter(k)==-127) fprintf(fp,"%c",'ü');
else if (bank[0].outfnletter(k)==-114) fprintf(fp,"%c",'Ä');
else if (bank[0].outfnletter(k)==-103) fprintf(fp,"%c",'Ö');
else if (bank[0].outfnletter(k)==-102) fprintf(fp,"%c",'Ü');
else if (bank[0].outfnletter(k)!=0) fprintf(fp,"%c",bank[0].outfnletter(k));
};

fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%d",bank[i].outage());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%d",bank[i].outheight());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.2f",bank[i].outweight());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%s",bank[i].outdate());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%s",bank[i].outclock());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outpef());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outmef75());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outmef50());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outmef25());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outfvc());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%6.3f",bank[i].outfev1());fprintf(fp,"%c",0x09);
fprintf(fp,"%d",1);fprintf(fp,"%c",0x40);
};

fclose(fp);
};

```

//INPUT DATA WITH KEYBOARD

```
void input()
{
    char tmp[21], forename[41], name[41], date[11], clock[6], choice;
    int n=0, age, height, i;
    bool somethingelse=true;
    float weight, pef, mef75, mef50, mef25, fvc, fev1, mpef, mfev, mfvc, temptiff, mtiff=0;

    clrscr();
    cout<<"Bitte geben Sie jetzt Daten zur Person ein!"<<endl<<endl<<endl;
```

//INPUT OF PARTICULARS

```
cout<<"    Vorname: "; cin>>forename;
cout<<"    Nachname: "; cin>>name;
cout<<" Alter in Jahren: "; cin>>age;
cout<<"    Gr" <<"\x94" <<"sse in cm: "; cin>>height;
cout<<"    Gewicht in kg: "; cin>>tmp; weight=punktoderkomma(tmp);
cout<<endl<<" Datum der Datenerfassung [tt.mm.yyyy]: "; cin>>date;
cout<<"Uhrzeit der Datenerfassung [hh:mm]: "; cin>>clock;
```

```
for (i=0; somethingelse; i++)
{
    n++;
    clrscr();
    cout<<"Bitte geben sie Datensatz Nr. " <<i+1<<" ein!"<<endl<<endl<<endl;
```

//INPUT OF MEASUREMENT

```
cout<<" PEF [l/s]: "; cin>>tmp; pef=punktoderkomma(tmp);
cout<<"MEF75 [l/s]: "; cin>>tmp; mef75=punktoderkomma(tmp);
cout<<"MEF50 [l/s]: "; cin>>tmp; mef50=punktoderkomma(tmp);
cout<<"MEF25 [l/s]: "; cin>>tmp; mef25=punktoderkomma(tmp);
cout<<"    FVC [l]: "; cin>>tmp; fvc=punktoderkomma(tmp);
cout<<"    FEV1 [l]: "; cin>>tmp; fev1=punktoderkomma(tmp);
bank[i].addforename(forename);
bank[i].addname(name);
bank[i].addage(age);
bank[i].addheight(height);
bank[i].addweight(weight);
bank[i].adddate(date);
bank[i].addclock(clock);
bank[i].adddata(pef,mef75,mef50,mef25,fvc,fev1);
temptiff=fev1/fvc;
if (pef>mpef)
    mpef=pef;
if (fev1>mfev)
    mfev=fev1;
if (fvc>mfvc)
    mfvc=fvc;
if (temptiff>mtiff)
    mtiff=temptiff;
cout<<endl<<endl<<endl;
cout<<"Soll ein weiterer Datensatz eingegeben werden?"<<endl;
cout<<"1: ja"<<endl;
cout<<"2: nein"<<endl<<endl<<endl;
cout<<"?: "; cin>>choice;
if (choice == '2') somethingelse=false;
};
```

```
for (i=0; i<n; i++)
{
    bank[i].addmax(mpef,mfev,mfvc,mtiff);
};
```

```

clrscr();
numberofbanks=n;

cout<<"Wollen Sie die eingegebenen Datens" << "\x84" << "tze speichern?" << endl << endl;
cout<<"1: ja" << endl;
cout<<"2: nein" << endl << endl << endl;
cout<<"?: "; cin>>choice; getchar();

//SAVE??
if (choice=='1') saving();

clrscr();

cout<<"Wollen Sie die eingegebenen Datens" << "\x84" << "tze" << endl << endl;
cout<<"1: mit Variabilit" << "\x84" << "t als Mehrfachmessungen testen?" << endl;
cout<<"2: ohne Variabilit" << "\x84" << "t als Einzelmessungen testen?" << endl << endl << endl;
cout<<"?: "; cin>>choice; getchar();

//CALL TESTING METHOD
if (choice=='1') testing(true);
else if (choice=='2') testing(false);

};

//OUTPUT OF SAVED DATA
void readdata(bool vartest, bool excel)
{
FILE *fp;
int i=0, a=0, b, datafilenr, foundint, gefunden=0, varnrneu, varnralt=-1;
float foundfloat, pef, mef75, mef50, mef25, fvc, fev1, mpef=0, mfev=0, mfvc=0, temptiff, mtiff=0;;
char ch, choice, tosearch[41], found[41], filename[25], verzeichnis[20]="dat\tocheck\\";
bool output, lastone=false;

clrscr();

if (!excel)
{
cout<<"Wie lautet der Nachname des Patienten, dessen Daten eingelesen werden sollen?" << endl;
cout<<"Geben Sie mindestens den Anfangsbuchstaben des Nachnamens ein!" << endl << endl << endl;
cout<<"Name: "; cin>>tosearch;

cout<<endl << endl;

//SEARCH FOR NAMES IN LIST.TXT
fp=fopen("dat\tocheck\list.txt", "r");
if (!fp) exit(0);
while(!feof(fp))
{
while(!feof(fp))
{
fscanf(fp, "%c", &ch);
if (ch==0x09)
break;
if (ch=='ü') found[i]=0x081;
else if (ch=='ä') found[i]=0x084;
else if (ch=='ö') found[i]=0x094;
else if (ch=='Ä') found[i]=0x08e;
else if (ch=='Ö') found[i]=0x099;
else if (ch=='Ü') found[i]=0x09a;
else if (ch!='ü') found[i]=ch;
i++;
};
};
};

```

```

found[i]=0;

//OUTPUT OF NAMES FOUND
output=stringcompare(tosearch,found);
if (output)
{
    cout<<endl<<"gefunden: "<<found;
    gefunden++;
};
i=0; b=0;
while(!feof(fp))
{
    fscanf(fp,"%c",&ch);
    if ((b==0)&&(output))
    {
        cout<<" ";
        b++;
    };
    if (ch==0x09)
    {
        a++;
        if ((a==1)&&(output)) cout<<endl<<"in Datei Nr. ";
        if ((a==2)&&(output)) cout<<" (vom: ";
        if ((a==3)&&(output)) cout<<" um: ";
        if ((a==4)&&(output)) cout<<" Uhr) - Datens"<<"\x84"<<"tze: ";
        if (a==4) a=0;
        continue;
    };
    if (output)
    {
        if (ch=='ü') cout<<"\x81";
        else if (ch=='ä') cout<<"\x84";
        else if (ch=='ö') cout<<"\x94";
        else if (ch=='Ä') cout<<"\x8e";
        else if (ch=='Ö') cout<<"\x99";
        else if (ch=='Ü') cout<<"\x9a";
        else if (ch!='ü') cout<<ch;
    };

    if (ch==0x40)
        break;
};

};

fclose(fp);
};

if ((gefunden>0)||(!excel))
{
    if (!excel)
    {
        cout<<endl<<endl<<endl<<"Welche Datei soll eingelesen und gepr"<<"\x81"<<"ft werden?"<<endl;
        cout<<"Bitte gew"<<"\x81"<<"nschte Dateinummer eingeben!"<<endl<<endl<<endl;
        cout<<"?: "; cin>>datafilenr;

        sprintf(filename,"%d",datafilenr);
        strcat(verzeichnis,filename);
        strcat(verzeichnis,".txt");
    }
}

```

```

else
{
cout<<endl<<endl<<endl<<"Welche Datei soll eingelesen und gepr"<<"\x81"<<"ft werden?"<<endl;
cout<<"Bitte gew"<<"\x81"<<"nschten Dateinamen (ohne Endung) eingeben!"<<endl<<endl<<endl;
cout<<"?: "; cin>>filename;

strcat(verzeichnis,filename);
strcat(verzeichnis,".txt");
};

a=0; b=0;

```

//READ DATAFILE

```

fp=fopen(verzeichnis,"r");
if (!fp) exit(0);
while(!feof(fp))
{
i=0;
while(!feof(fp))
{
fscanf(fp,"%c",&ch);
if (ch==0x09)
break;
if (((ch==0x40)&&(!excel))||((ch==10)&&(excel)))
{
lastone=true;
break;
};
found[i]=ch;
i++;
};
found[i]=0;
if (a==0) bank[b].addname(found);
if (a==1) bank[b].addforename(found);
if (a==2) { foundint=atoi(found); bank[b].addage(foundint);};
if (a==3) { foundint=atoi(found); bank[b].addheight(foundint);};
if (a==4) { bank[b].addweight(punktoderkomma(found));};
if (a==5) bank[b].adddate(found);
if (a==6) bank[b].addclock(found);
if (a==7) pef=punktoderkomma(found);
if (a==8) mef75=punktoderkomma(found);
if (a==9) mef50=punktoderkomma(found);
if (a==10) mef25=punktoderkomma(found);
if (a==11) fvc=punktoderkomma(found);
if (a==12) fev1=punktoderkomma(found);
if (a==13)
{
varnrneu=atoi(found);
bank[b].addvarnr(varnrneu);
temptiff=fev1/fvc;
if ((varnrneu!=varnralt)&&(varnralt!=--1))
{
for (i=0; i<b; i++)
{
if (bank[i].outmaxstatus()==false) bank[i].addmax(mpef,mfev,mfvc,mtiff);
};
mpef=pef; mfev=fev1; mtiff=temptiff; mfvc=fvc;
};
if (pef>mpef)
mpef=pef;
if (fev1>mfev)
mfev=fev1;

```



```

    if (fvc>mfvc)
        mfvc=fvc;
    if (temptiff>mtiff)
        mtiff=temptiff;
    bank[b].adddata(pef,mef75,mef50,mef25,fvc,fev1);
    varnralt=varnrneu;
};

if (lastone)
{
    a=0; b++; lastone=false;
}
else
{
    a++;
};
};
fclose(fp);

numberofbanks=b-1;

for (i=0; i<numberofbanks; i++)
{
    if (bank[i].outmaxstatus()==false) bank[i].addmax(mpef,mfev,mfvc,mtiff);
};

//CALL TESTING METHOD
if (vartest) testing(true);
if (!vartest) testing (false);
}
else
{
    cout<<"Es wurden keine unter diesem Namen gespeicherten Datens"<<"\x84"<<"tze gefunden!"<<endl;
    cout<<"Wollen Sie eine neue Suche starten?"<<endl<<endl;
    cout<<"1: ja"<<endl;
    cout<<"2: nein"<<endl<<endl<<endl;
    cout<<"?: "; cin>>choice; getchar();
    if (choice=='1') readdata(vartest,false);
};
};

```

//GRAPHICS

```

void grafikaufbau(int page, int oldpage)
{
    int rotgruen=0, i;
    double first, last;
    double sampling_point[6][2];
    double interpolation_point[1000][2];
    int xfac=75, yfac=25;
    float normm, normf, llm, llf, ulm, ulf, normpefm, normpeff, llpefm, llpeff, ulpefm, ulpeff;

```

//CLEARSCREEN

```

rectangle(0,0,570,1018,1,1);
rectangle(651,0,739,200,1,1);
rectangle(571,201,1018,715,1,1);

```

//SYSTEM OF COORDINATES

```
moveto(25,635); lineto(635,635,0);
moveto(25,635); lineto(25,215,0);
for (i=0; i<9; i++)
{
  moveto(xfac*i+25,635); lineto(xfac*i+25,640,0);
  moveto(20,635-yfac*2*i); lineto(25,635-yfac*2*i,0);
};
rectangle(565,201,649,350,1,1);
rectangle(750,200,900,350,0,1); rframe(749,199,901,351,0);
rectangle(820,400,840,420,0,1); rframe(819,399,841,421,0);
rectangle(880,400,900,420,0,1); rframe(879,399,901,421,0);
rectangle(700,465,975,650,0,1); rframe(699,464,976,651,0);
rframe(10,200,650,650,0); rframe(9,199,651,651,0);
```

//REFERENCE VALUES (BRÄNDLI ET AL.)

```
if (bank[page-1].outage()<=25)
{
  normm=-10.321+(2.1685*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0655*bank[page-1].outage())-
    (0.001325*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  normm=pow(2.7182818281828,normm);
  normpefm=-6.189+(1.2965*log(bank[page-1].outheight()))+(0.1379*bank[page-1].outage())-
    (0.002731*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  normpefm=pow(2.7182818281828,normpefm);
  llm=-10.496+(2.1685*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0655*bank[page-1].outage())-
    (0.001343*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  llm=pow(2.7182818281828,llm);
  llpefm=-6.321+(1.2965*log(bank[page-1].outheight()))+(0.1250*bank[page-1].outage())-
    (0.002602*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  llpefm=pow(2.7182818281828,llpefm);
}
else
{
  normm=-9.540+(2.1685*log(bank[page-1].outheight()))+(0.003*bank[page-1].outage())-
    (0.000075*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  normm=pow(2.7182818281828,normm);
  normpefm=-4.548+(1.2965*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0066*bank[page-1].outage())-
    (0.000106*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  normpefm=pow(2.7182818281828,normpefm);
  llm=-9.714+(2.1685*log(bank[page-1].outheight()))+(0.003*bank[page-1].outage())-
    (0.000093*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  llm=pow(2.7182818281828,llm);
  llpefm=-4.681+(1.2965*log(bank[page-1].outheight()))-(0.0062*bank[page-1].outage())+
    (0.000023*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
  llpefm=pow(2.7182818281828,llpefm);
};

normf=-9.457+(2.0966*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0091*bank[page-1].outage())-
  (0.000152*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
normf=pow(2.7182818281828,normf);
normpeff=-5.790+(1.4902*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0042*bank[page-1].outage())-
  (0.000082*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
normpeff=pow(2.7182818281828,normpeff);
llf=-9.711+(2.0966*log(bank[page-1].outheight()))+(0.0111*bank[page-1].outage())-
  (0.000191*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
llf=pow(2.7182818281828,llf);
llpeff=-5.831+(1.4902*log(bank[page-1].outheight()))-(0.0127*bank[page-1].outage())+
  (0.000084*bank[page-1].outage()*bank[page-1].outage());
llpeff=pow(2.7182818281828,llpeff);
ulm=normm+(normm-llm); ulf=normf+(normf-llf);
ulpefm=normpefm+(normpefm-llpefm);
ulpeff=normpeff+(normpeff-llpeff);
```

//TEXTFIELDS

```
text(10,20,14,0,0," Name: %s",bank[page-1].outname());
text(10,36,14,0,0,"Vorname: %s",bank[page-1].outforename());
text(10,52,14,0,0," Größe: %d cm",bank[page-1].outheight());
text(10,68,14,0,0," Gewicht: %6.2f kg",bank[page-1].outweight());
text(10,84,14,0,0," Alter: %d Jahre",bank[page-1].outage());
text(10,100,14,0,0," BMI: %5.2f",((bank[page-1].outweight()*
bank[page-1].outheight())/10000.0));

text(350,100,14,0,0,"FVC Normbereich:");
text(350,124,14,0,0,"Mann: %6.2f L - %6.2f L",llm,ulm);
text(350,140,14,0,0," Frau: %6.2f L - %6.2f L",llf,ulf);
text(10,140,14,0,0,"gemessen am %s um %s Uhr",bank[page-1].outdate(),bank[page-1].outclock());
text(10,156,14,0,0,"plausibel in diesem Datensatz: %5.1f Prozent",acceptable);
text(500,220,14,0,0," PEF:");
text(500,236,14,0,0,"MEF75:");
text(500,252,14,0,0,"MEF50:");
text(500,268,14,0,0,"MEF25:");
text(500,300,14,0,0," FVC:");
text(500,316,14,0,0," FEV1:");
text(500,332,14,0,0," TIFF:");
text(350,20,14,0,0,"maximaler PEF: %6.3f L/s",bank[page-1].outmaxpef());
text(350,36,14,0,0,"maximaler FEV1: %6.3f L",bank[page-1].outmaxfev1());
text(350,52,14,0,0,"maximaler FVC: %6.3f L",bank[page-1].outmaxfvc());
text(350,68,14,0,0,"maximaler TIFF: %6.2f",bank[page-1].outmaxtiff()*100);
text(780,700,13,5,0,"Special thanks to D. de la Motte.");
```

//EXITBOX

```
rframe(917,0,1015,50,0); rframe(918,1,1014,49,0);
text(936,10,30,0,0,"EXIT");
```

//ACCEPTABILITY

```
text(700,401,18,0,0,"PLAUSIBEL");
text(824,428,14,0,0,"ja"); text(878,428,14,0,0,"nein");
```

//CURSORS

```
moveto(750,100); lineto(800,100,0); moveto(750,101); lineto(800,101,0);
moveto(750,75); lineto(800,75,0); moveto(750,74); lineto(800,74,0);
moveto(800,100); lineto(800,110,0); moveto(799,100); lineto(799,110,0);
moveto(800,75); lineto(800,65,0); moveto(799,75); lineto(799,65,0);
moveto(750,100); lineto(750,75,0); moveto(751,100); lineto(751,75,0);
moveto(800,110); lineto(825,87,0); moveto(800,65); lineto(825,87,0);
moveto(801,108); lineto(825,87,0); moveto(801,67); lineto(825,87,0);
moveto(800,110); lineto(826,87,0); moveto(800,65); lineto(826,87,0);
moveto(824,85); lineto(824,89,0); moveto(825,85); lineto(825,89,0);
fill(775,87,5,0);
moveto(650,100); lineto(600,100,0); moveto(650,101); lineto(600,101,0);
moveto(650,75); lineto(600,75,0); moveto(650,74); lineto(600,74,0);
moveto(600,100); lineto(600,110,0); moveto(601,100); lineto(601,110,0);
moveto(600,75); lineto(600,65,0); moveto(601,75); lineto(601,65,0);
moveto(650,100); lineto(650,75,0); moveto(649,100); lineto(649,75,0);
moveto(600,110); lineto(575,87,0); moveto(600,65); lineto(575,87,0);
moveto(599,108); lineto(575,87,0); moveto(599,67); lineto(575,87,0);
moveto(600,110); lineto(574,87,0); moveto(600,65); lineto(574,87,0);
moveto(576,85); lineto(576,89,0); moveto(575,85); lineto(575,89,0);
fill(625,87,5,0);
rectangle(750,125,780,155,0,5); rectangle(790,125,820,155,0,5);
rectangle(650,125,620,155,0,5); rectangle(610,125,580,155,0,5);
text(751,131,16,1,0,"+10"); text(624,131,16,1,0,"-10");
text(791,133,12,1,0,"+100"); text(583,133,12,1,0,"-100");
```

```

if ((bank[page-1].outvar()!='D')&&(bank[page-1].outalg()==1))
{
    rotgruen=4;
    moveto(821,401); lineto(839,419,4); moveto(821,419); lineto(839,401,4);
}
else
{
    rotgruen=2;
    moveto(881,401); lineto(899,419,2); moveto(881,419); lineto(899,401,2);
};
text(790,275,60,rotgruen,0,"%c%d",bank[page-1].outvar(),bank[page-1].outalg());
text(765,220,30,rotgruen,0,"Kategorie");
if (page<100) text(680,67,40,5,0,"%2.0d",page);
else if (page>=100) text(680,77,25,5,0,"%2.0d",page);
text(570,220,14,0,0,"%6.3f L/s",bank[page-1].outpef());
text(570,236,14,0,0,"%6.3f L/s",bank[page-1].outmef75());
text(570,252,14,0,0,"%6.3f L/s",bank[page-1].outmef50());
text(570,268,14,0,0,"%6.3f L/s",bank[page-1].outmef25());
text(570,300,14,0,0,"%6.3f L",bank[page-1].outfvc());
text(570,316,14,0,0,"%6.3f L",bank[page-1].outfev1());
text(570,332,14,0,0,"%6.2f",bank[page-1].outtiff()*100);
text(705,455,14,0,0,"%s",bank[page-1].outexplain());

```

//LINES FOR NORM

```

moveto(int(xfac*llm)+25,600); lineto(int(xfac*llm)+25,616,5);
moveto(int(xfac*ulm)+25,600); lineto(int(xfac*ulm)+25,616,5);
moveto(int(xfac*llf)+25,617); lineto(int(xfac*llf)+25,635,2);
moveto(int(xfac*ulf)+25,617); lineto(int(xfac*ulf)+25,635,2);
moveto(43,635-int(yfac*llpefm)); lineto(60,635-int(yfac*llpefm),5);
moveto(43,635-int(yfac*ulpefm)); lineto(60,635-int(yfac*ulpefm),5);
moveto(25,635-int(yfac*llpeff)); lineto(42,635-int(yfac*llpeff),2);
moveto(25,635-int(yfac*ulpeff)); lineto(42,635-int(yfac*ulpeff),2);

```

//INTERPOLATED CURVE

```

last=sampling_point[4][0]=xfac*bank[page-1].outfvc();
first=sampling_point[0][0]=last*0.03+25;
sampling_point[1][0]=last*0.25+25;
sampling_point[2][0]=last*0.5+25;
sampling_point[3][0]=last*0.75+25;
last=sampling_point[4][0]=xfac*bank[page-1].outfvc()+25;
sampling_point[0][1]=635-yfac*bank[page-1].outpef();
sampling_point[1][1]=635-yfac*bank[page-1].outmef75();
sampling_point[2][1]=635-yfac*bank[page-1].outmef50();
sampling_point[3][1]=635-yfac*bank[page-1].outmef25();
sampling_point[4][1]=635;
for (int j=0; j<5; j++)
    eframe(int(sampling_point[j][0])-2,int(sampling_point[j][1])-2,
           int(sampling_point[j][0])+2,int(sampling_point[j][1])+2,0);
q_spline_interpolation(first,last,5,1000,sampling_point,interpolation_point);

for (int k=1; k<1000; k++)
{
    pixel(int(interpolation_point[k][0]),int(interpolation_point[k][1]),0);
};
moveto(25,635); lineto(int(first),int(635-yfac*bank[page-1].outpef()),0);
};

```

//READ THRESHOLD VALUES

```
void readw()
{
    FILE *fp;
    int i, a;
    char ch, found[8];
    float A1, A2, B1, B2, C1, C2, D1, D2, E1, E2, F;

    fp=fopen("dat\\limits.txt", "r");
    if (!fp) exit(0);
    a=0;
    while (ch!='*')
    {
        i=0;
        while(1)
        {
            fscanf(fp,"%c",&ch);
            if ((ch==0x40)||(ch=='*'))
            {
                a++;
                break;
            }
            found[i]=ch;
            i++;
        };
        found[i]=0;
        if (a==1) A1=punktoderkomma(found); if (a==2) A2=punktoderkomma(found);
        if (a==3) B1=punktoderkomma(found); if (a==4) B2=punktoderkomma(found);
        if (a==5) C1=punktoderkomma(found); if (a==6) C2=punktoderkomma(found);
        if (a==7) D1=punktoderkomma(found); if (a==8) D2=punktoderkomma(found);
        if (a==9) E1=punktoderkomma(found); if (a==10) E2=punktoderkomma(found);
        if (a==11)F=punktoderkomma(found);
    };
    fclose(fp);

    for (i=0;i<10000;i++)
    {
        bank[i].addvalues(A1,A2,B1,B2,C1,C2,D1,D2,E1,E2,F);
    };
};
```

//DEMO

```
void demo()
{
    int i, parts;
    float x[15], y[15], z[15];

    x[1]=10; y[1]=30; z[1]=10; x[2]=30; y[2]=30; z[2]=10; x[3]=30; y[3]=150; z[3]=10;
    x[4]=110; y[4]=150; z[4]=10; x[5]=110; y[5]=170; z[5]=10; x[6]=10; y[6]=170; z[6]=10;
    x[7]=10; y[7]=30; z[7]=-10; x[8]=30; y[8]=30; z[8]=-10; x[9]=30; y[9]=150; z[9]=-10;
    x[10]=110; y[10]=150; z[10]=-10; x[11]=110; y[11]=170; z[11]=-10; x[12]=10; y[12]=170; z[12]=-10;

    for(parts=21; parts <=52; parts++)
    {
        moveto(int(x[1])+400,int(y[1])+250);
        lineto(int(x[2])+400,int(y[2])+250,4); lineto(int(x[3])+400,int(y[3])+250,4);
        lineto(int(x[4])+400,int(y[4])+250,4); lineto(int(x[5])+400,int(y[5])+250,4);
        lineto(int(x[6])+400,int(y[6])+250,4); lineto(int(x[1])+400,int(y[1])+250,4);
        lineto(int(x[7])+400,int(y[7])+250,4); lineto(int(x[8])+400,int(y[8])+250,4);
        lineto(int(x[9])+400,int(y[9])+250,4); lineto(int(x[10])+400,int(y[10])+250,4);
    }
};
```

```

lineto(int(x[11])+400,int(y[11])+250,4); lineto(int(x[12])+400,int(y[12])+250,4);
moveto(int(x[2])+400,int(y[2])+250); lineto(int(x[8])+400,int(y[8])+250,4);
moveto(int(x[3])+400,int(y[3])+250); lineto(int(x[9])+400,int(y[9])+250,4);
moveto(int(x[4])+400,int(y[4])+250); lineto(int(x[10])+400,int(y[10])+250,4);
moveto(int(x[5])+400,int(y[5])+250); lineto(int(x[11])+400,int(y[11])+250,4);
moveto(int(x[6])+400,int(y[6])+250); lineto(int(x[12])+400,int(y[12])+250,4);
lineto(int(x[7])+400,int(y[7])+250,4);

```

```
wait(40);
```

```

for (i=1; i<=12; i++)
{
x[0]=x[i]*cos(0.2)+z[i]*sin(0.2);
z[0]=z[i]*cos(0.2)-x[i]*sin(0.2);
y[0]=y[i]*cos(0)+z[0]*sin(0);
z[i]=z[0]*cos(0)-y[i]*sin(0);
x[i]=x[0]*cos(0)-y[0]*sin(0);
y[i]=y[0]*cos(0)+x[0]*sin(0);
};
rectangle(0,0,1030,730,0,0);

```

```
};
```

```

text(50,80,30,1,0,"Entwickelt und getestet vom");
text(50,130,30,1,0,"Institut für Arbeits- und Umweltmedizin");
text(50,180,30,1,0,"der");
text(390,240,200,4,0,"LMU");
text(660,450,30,1,0,"München");
text(50,680,25,1,0,"Mausklick...");
text(900,640,12,1,0,"Prof. Dr. D. Nowak");
text(900,655,12,1,0,"Dr. R.A. Jörres");
text(900,670,12,1,0,"Dr. H. Dressel");
text(900,685,12,1,0,"M. Pfüller");
text(900,700,12,1,0,"D. de la Motte");
};

```

//MAIN MENU

```

void vorher()
{
char choice;

cout<<"1: neue Daten eingeben, speichern und pr"<<"\x81"<<"fen"<<endl<<endl;
cout<<"EINGEGEBENE DATEN"<<endl<<endl;
cout<<"2: Daten einlesen und Plausibilit"<<"\x84"<<
    "\t incl. Variabilit"<<"\x84"<<"t pr"<<"\x81"<<"fen"<<endl;
cout<<"3: Daten einlesen und nur Akzeptabilit"<<"\x84"<<"t pr"<<"\x81"<<"fen"<<endl<<endl;
cout<<"ASCII FORMATIERTE EXCEL TABELLE"<<endl<<endl;
cout<<"4: Daten einlesen und Plausibilit"<<"\x84"<<"t pr"<<"\x81"<<"fen"<<endl<<endl<<endl<<endl;
cout<<"1-4: ";
cin>>choice; getch();

readw();

if (choice=='1')
input();
else if (choice=='2')
readdata(true,false);
else if (choice=='3')
readdata(false,false);
else if (choice=='4')
readdata(true,true);

```

```

set_windowpos(0,0,1018,715);
};

void zeichnung()
{
int page=1, oldpage=1;
int taste, mousex, mousey;
bool finish=false;

text(50,680,25,0,0,"Mausklick...");
taste=mouseclick(&mousex,&mousey);
demo();
taste=mouseclick(&mousex,&mousey);
rectangle(0,0,1030,730,1,1);
grafikaufbau(page,oldpage);

while (!finish)
{
taste=mouseclick(&mousex,&mousey);
oldpage=page;
if (((mousex>750)&&(mousey>75)) && ((mousex<825)&&(mousey<100)))
{
(page<numberofbanks) ? page++ : page=1;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>750)&&(mousey>125)) && ((mousex<780)&&(mousey<155)))
{
(page<numberofbanks-10) ? page+=10 : page=1;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>790)&&(mousey>125)) && ((mousex<820)&&(mousey<155)))
{
(page<numberofbanks-100) ? page+=100 : page=1;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>575)&&(mousey>75)) && ((mousex<650)&&(mousey<100)))
{
(page>1) ? page-- : page=numberofbanks;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>620)&&(mousey>125)) && ((mousex<650)&&(mousey<155)))
{
(page>10) ? page-=10 : page=numberofbanks;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>580)&&(mousey>125)) && ((mousex<610)&&(mousey<155)))
{
(page>100) ? page-=100 : page=numberofbanks;
grafikaufbau(page,oldpage);
}
else if (((mousex>917)&&(mousey>0)) && ((mousex<1050)&&(mousey<50)))
{
finish=true;
};
};

if (finish==true) exit(0);
};

void nachher()
{
};

```

data1.cpp

```
#include <iostream>
#include <stdlib>
#include <stdio>
#include <cstring>
#include "data1.h"

void clrscr()
{
    cout<<endl<<endl<<endl<<endl;
};

char low(char c)
{
    if ((c>64)&&(c<91)) c+=32;
    return c;
};

float punktoderkomma(char *a)
{
    for (int i=0; a[i]!=0; i++)
    {
        if (a[i]=='.') a[i]='.';
    };

    return atof(a);
};

bool stringcompare(char *a, char *b)
{
    int i;

    for (i=0;;)
    {
        if (low(a[i])==low(b[i]))
        { i++;
          if (a[i]==0)
            break;
        }
        else
            return false;
    };

    return true;
};
```


data1.h

```
#ifndef data1_h_
#define data1_h_
```

```
extern void clrscr();
extern bool stringcompare(char *a, char *b);
float punktoderkomma(char *a);
```

//DATA BANK

```
class data
{
private:
```

```
char forename[41], name[41], date[11], clock[6], explain[500], expl[500], var;
int height, age, i;
float pef, mef75, mef50, mef25;
float weight, fvc, fev1, tiffeneau;
float maxpef, maxfev1, maxfvc, maxtiff;
float A1, A2, B1, B2, C1, C2, D1, D2, E1, E2, F;
int alg, varnr;
bool maxstatus;
```

```
void validnorm()
```

```
{
if (((mef75>(E1*mef50))&&(tiffeneau<=F))&&((mef50/mef25>D1)&&(pef/mef75>A1)))&&
((pef/tiffeneau>B1)&&(pef/fvc>C1)))
alg=1;
else
alg=0;

if (mef75<=(E1*mef50)) strcat(explain, "\r\nHusten/Inspiration während der Messung?");
if (tiffeneau>F) strcat(explain, "\r\nVorzeitig abgebrochene Expiration?");
if (mef50/mef25<=D1) strcat(explain, "\r\nVorzeitig abgebrochene Expiration?");
if (pef/mef75<=A1) strcat(explain, "\r\nMangelnde Anstrengung zu Beginn?\r\nHusten?");
if (pef/tiffeneau<=B1) strcat(explain, "\r\nKonstant submaximale Flussraten:\r\nMangelnde Anstrengung?
\r\nZu geringe Inspiration vor der Messung?");
if (pef/fvc<=C1) strcat(explain, "\r\nInitiale Anstrengung submaximal?");
if (mef75<=(E1*mef50)) strcat(expl, "Husten/Inspiration während der Messung?");
if (tiffeneau>F) strcat(expl, " Vorzeitig abgebrochene Expiration? ");
if (mef50/mef25<=D1) strcat(expl, " Vorzeitig abgebrochene Expiration? ");
if (pef/mef75<=A1) strcat(expl, " Mangelnde Anstrengung zu Beginn? Husten? ");
if (pef/tiffeneau<=B1) strcat(expl, " Konstant submaximale Flussraten: Mangelnde Anstrengung?
Zu geringe Inspiration vor der Messung? ");
if (pef/fvc<=C1) strcat(expl, " Initiale Anstrengung submaximal? ");
};
```

```
void validobstr()
```

```
{
if (((mef75>(E2*mef50))&&((mef50/mef25>D2))&&(pef/mef75>A2)&&(pef/fvc>C2)))&&
(((pef/tiffeneau>B2))))
alg=1;
else
alg=0;

if (mef75<=(E2*mef50)) strcat(explain, "\r\nHusten/Inspiration während der Messung?");
if (mef50/mef25<=D2) strcat(explain, "\r\nVorzeitig abgebrochene Expiration?");
if (pef/mef75<=A2) strcat(explain, "\r\nMangelnde Anstrengung zu Beginn?\r\nHusten?");
if (pef/tiffeneau<=B2) strcat(explain, "\r\nKonstant submaximale Flussraten:\r\nMangelnde Anstrengung?
\r\nZu geringe Inspiration vor der Messung?");
```

```

if (pef/fvc<=C2) strcat(explain,"\r\nInitiale Anstrengung submaximal?");
if (mef75<=(E2*mef50)) strcat(expl," Husten/Inspiration während der Messung? ");
if (mef50/mef25<=D2) strcat(expl," Vorzeitig abgebrochene Expiration? ");
if (pef/mef75<=A2) strcat(expl," Mangelnde Anstrengung zu Beginn? Husten? ");
if (pef/tiffeneau<=B2) strcat(expl," Konstant submaximale Flussraten: Mangelnde Anstrengung?
        Zu geringe Inspiration vor der Messung? ");
if (pef/fvc<=C2) strcat(expl," Initiale Anstrengung submaximal? ");
};

```

public:

```

data()
{
    maxstatus=false;
};

void addvalues (float aa1, float aa2, float bb1, float bb2, float cc1, float cc2,
                float dd1, float dd2, float ee1, float ee2, float ff)
{
    A1=aa1; A2=aa2; B1=bb1; B2=bb2; C1=cc1; C2=cc2;
    D1=dd1; D2=dd2; E1=ee1; E2=ee2; F=ff;
};

void addname(char *n) {for (i=0; i<41; i++) name[i]=n[i];};
void addforename(char *n) {for (i=0; i<41; i++) forename[i]=n[i];};
void addage(int years) {age=years;};
void addheight(int cm) {height=cm;};
void addweight(float kg){weight=kg;};
void addvarnr(int nr) {varnr=nr;};
void adddate(char *d) {for (i=0; i<11; i++) date[i]=d[i];};
void addclock(char *c){for (i=0; i<6; i++) clock[i]=c[i];};
void adddata(float p, float m7, float m5, float m2, float fv, float fev)
{pef=p; mef75=m7; mef50=m5; mef25=m2;fvc=fv; fev1=fev;tiffeneau=fev1/fvc;};
void addmax(float mpef, float mfev, float mfvc, float mtiff)
{maxpef=mpef; maxfev1=mfev; maxfvc=mfvc; maxtiff=mtiff; maxstatus=true;};

void variability(bool vartest)
{
    float dpefa, dpefb, dfev1a, dfev1b, dfvca, dfvcb;

    if (maxpef>=5.50)
    {
        dpefa=0.10*maxpef; dpefb=0.15*maxpef;
    }
    else
    {
        dpefa=0.55; dpefb=0.825;
    };

    if (maxfev1>=1.50)
    {
        dfev1a=0.05*maxfev1; dfev1b=0.10*maxfev1;
    }
    else
    {
        dfev1a=0.075; dfev1b=0.150;
    };

    if (maxfvc>=1.50)
    {
        dfvca=0.05*maxfvc; dfvcb=0.10*maxfvc;
    }
}

```

```

else
{
    dfvca=0.075; dfvcb=0.150;
};

if (((pef>=maxpef-dpefa)&&(fev1>=maxfev1-dfev1a))&&((fvc>=maxfvc-dfvca)))
    var='A';
else if (((pef<maxpef-dpefb)||((fev1<maxfev1-dfev1b))||((fvc<maxfvc-dfvcb))))
    var='D';
else
    var='B';
if (!vartest) var='C';

if ((fev1<maxfev1-dfev1b)&&(vartest)) strcat(explain,"r\ndFEV1!");
if ((pef<maxpef-dpefb)&&(vartest)) strcat(explain,"r\ndPEF!");
if ((fvc<maxfvc-dfvcb)&&(vartest)) strcat(explain,"r\ndFVC!");
if ((fev1<maxfev1-dfev1b)&&(vartest)) strcat(expl," dFEV1! ");
if ((pef<maxpef-dpefb)&&(vartest)) strcat(expl," dPEF! ");
if ((fvc<maxfvc-dfvcb)&&(vartest)) strcat(expl," dFVC! ");
};

void valid()
{
    if (tiffeneau>=0.7450)
        validnorm();
    else
        validobstr();
};

float outpef(){return pef;};
float outmef75(){return mef75;};
float outmef50(){return mef50;};
float outmef25(){return mef25;};
float outfvc(){return fvc;};
float outfev1(){return fev1;};
int outheight(){return height;};
float outweight(){return weight;};
float outtiff(){return tiffeneau;};
int outage(){return age;};
char* outname(){return name;};
char outnletter(int i){return name[i];};
char outfnletter(int i){return forename[i];};
char* outforename(){return forename;};
char* outdate(){return date;};
char* outclock(){return clock;};
char outvar(){return var;};
int outalg(){return alg;};
float outmaxpef(){return maxpef;};
float outmaxfev1(){return maxfev1;};
float outmaxfvc(){return maxfvc;};
float outmaxtiff(){return maxtiff;};
char* outexplain(){return explain;};
char* outexpl(){return expl;};
bool outmaxstatus(){return maxstatus;};
int outvarnr() {return varnr;};
};

```

#endif

data2.cpp

```
#include <iostream>
#include <cstdlib>
#include <cstdio>
#include <cmath>
#include "data2.h"
```

```
//NUMBER OF SAMPLING PINTS
```

```
static int N;
```

```
//NEWTON INTERPOLATION
```

```
double newton_interpolated_point(double x,double sampling_point[][2],double a[])
{
    double value=0;
    for (int j=0;j<N;j++)
    {
        double temp=1;
        for (int i=0;i<j;i++) temp*=x-sampling_point[i][0];
        value+=temp*a[j];
    }
    return value;
}
```

```
void newton_interpolation(double start, double stop, int number_of_sampling_points,
                          int number_of_interpolation_points,
                          double sampling_point[][2], double interpolation_point[][2])
```

```
{
    N=number_of_sampling_points;
```

```
//ALLOCATING MEMORY FOR COEFFICIENTS A[N]
```

```
double* a;
if (!(a=new double[N]))
{
    cout << "\nMemory allocation failed.";
    exit(1);
}
```

```
//COMPUTING COEFFICIENTS A[N]
```

```
for (int i=0;i<N;i++) a[i]=0;
for (int j=0;j<N;j++)
{
    double temp=1;
    for (int i=0;i<j;i++) temp*=sampling_point[j][0]-sampling_point[i][0];
    a[j]=(sampling_point[j][1]-newton_interpolated_point(sampling_point[j][0],sampling_point,a))/temp;
}
```

```
//COMPUTING INTERPOLATION POINTS
```

```
for (int i=0;i<number_of_interpolation_points;i++)
{
    interpolation_point[i][0]=double(i)/double(number_of_interpolation_points-1)*(stop-start)+start;
    interpolation_point[i][1]=newton_interpolated_point(interpolation_point[i][0],sampling_point,a);
}
```

```
//FREE UP MEMORY
```

```
delete [] a;
return;
}
```

//CUBIC SPLINE INTERPOLATION

```
double q_spline_interpolated_point(double x,double sampling_point[][2],double b[],double c[],double d[])
{
    int i=0;
    if ((x>=sampling_point[0][0])&&(x<=sampling_point[N-1][0]))
    {
        while (x>sampling_point[i+1][0]) i++;
        if (x==sampling_point[i+1][0]) return sampling_point[i+1][1];
        else
        {
            return sampling_point[i][1]
                +b[i]*(x-sampling_point[i][0])
                +c[i]*pow(x-sampling_point[i][0],2)
                +d[i]*pow(x-sampling_point[i][0],3);
        }
    }
    else return 0;
}
```

```
void q_spline_interpolation(double start, double stop, int number_of_sampling_points,
                           int number_of_interpolation_points,
                           double sampling_point[][2], double interpolation_point[][2])
```

```
{
    N=number_of_sampling_points;
```

//ALLOCATING MEMORY FOR AUXILIARY MATRIX H[I,J] AND VARIABLES A[I] AND H[I] //AND COEFFICIENS OF CUBIC SPLINES B[I], C[I] AND D[I]

```
double* h,* a;
double* b,* c,* d;
double** H;
bool memory_check=(h=new double[N-1])&&(a=new double[N-1])&&(b=new double[N-1])
    &&(c=new double[N])&&(d=new double[N-1])
    &&(H=new double*[N-2]);
for (int i=0;i<N-2;i++) memory_check=memory_check&&(H[i]=new double[N-2]);
if(!memory_check)
{
    cout << "\nMemory allocation failed.";
    exit(1);
}
```

//COMPUTING AUXILIARY VARIABLES H[I] AND A[I]

```
for (int i=0;i<N-1;i++) h[i]=sampling_point[i+1][0]-sampling_point[i][0];
for (int i=0;i<N-2;i++) a[i]=3*( (sampling_point[i+2][1]-sampling_point[i+1][1])/h[i+1]
    -(sampling_point[i+1][1]-sampling_point[i][1])/h[i]);
```

//COMPUTING AUXILIARY MATRIX H[I,J]

```
for (int i=1;i<N-1;i++)
    for (int j=1;j<N-1;j++)
    {
        if (i==j) H[i-1][j-1]=2*(h[i-1]+h[i]);
        if (i==j+1) H[i-1][j-1]=h[j];
        if (j==i+1) H[i-1][j-1]=h[i];
        if (((i-j)>1)||((j-i)>1)) H[i-1][j-1]=0;
    }
for (int k=1;k<N-1;k++)
    for (int i=k+1;i<N-1;i++)
    {
        double temp=H[i-1][k-1]/H[k-1][k-1];
        H[i-1][k-1]=0;
        for (int j=k;j<N-1;j++) H[i-1][j-1]=H[i-1][j-1]-temp*H[k-1][j-1];
        a[i-1]=a[i-1]-temp*a[k-1];
    }
```

```

//COMPUTING CUBIC SPLINE COEFFICIENTS B[I], C[I] AND D[I]
c[0]=c[N-1]=0;
for (int i=N-2;i>0;i--)
{
    double temp=0.0;
    for (int j=i+1;j<N-1;j++) temp+=H[i-1][j-1]*c[j];
    c[i]=(a[i-1]-temp)/H[i-1][i-1];
}
for (int i=0;i<N-1;i++) b[i]=(sampling_point[i+1][1]-sampling_point[i][1])/h[i]-(2*c[i]+c[i+1])*h[i]/3;
for (int i=0;i<N-1;i++) d[i]=(c[i+1]-c[i])/(3*h[i]);

//COMPUTING INTERPOLATION POINTS
if (start<sampling_point[0][0]) start=sampling_point[0][0];
if (stop>sampling_point[N-1][0]) stop=sampling_point[N-1][0];
for (int i=0;i<number_of_interpolation_points;i++)
{
    interpolation_point[i][0]=double(i)/double(number_of_interpolation_points-1)*(stop-start)+start;
    interpolation_point[i][1]=q_spline_interpolated_point(interpolation_point[i][0],sampling_point,b,c,d);
}

//FREE UP MEMORY
delete [] h;
delete [] a;
for (int i=0;i<N-2;i++) delete [] H[i];
delete [] H;
delete [] b;
delete [] c;
delete [] d;

return;
}

```

data2.h

```

# ifndef data2_h_
# define data2_h_

extern void newton_interpolation(double start, double stop, int number_of_sampling_points,
                                int number_of_interpolation_points,
                                double sampling_point[][2], double interpolation_point[][2]);

extern void q_spline_interpolation(double start, double stop, int number_of_sampling_points,
                                   int number_of_interpolation_points,
                                   double sampling_point[][2], double interpolation_point[][2]);

# endif

```

A.2. Patienteneinwilligung

Klinikum der Universität
München

Institut und Poliklinik für Arbeits- und
Umweltmedizin – Innenstadt
Direktor: Prof. Dr. med. Dennis Nowak
Tel.: 089/5160-2301 Fax: 089/5160-4445

Klinikum der Universität München • Institut für Arbeits- und
Umweltmedizin • Ziemssenstraße 1 • D-80336 München

_____ **LMU**
Ludwig_____
Maximilians—
Universität___
München_____

Patienten-Information

Titel der Untersuchung:

Validierung eines Algorithmus zur automatischen Qualitätskontrolle
spirometrischer Fluss-Volumen-Kurven und Messgrößen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

dieses Formular soll dazu dienen, Sie über die geplante Untersuchung aufzuklären und Ihr Einverständnis für eine Teilnahme zu erhalten. Sie wurden von Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin als möglicherweise geeignete Patientin/geeigneter Patient für diese Untersuchung ausgewählt. Bevor Sie sich dafür entscheiden, an dieser Untersuchung teilzunehmen, lesen Sie bitte sorgfältig dieses Informationsblatt. Es beschreibt Einzelheiten der Untersuchung und was von Ihnen bei einer Teilnahme erwartet wird.

Für die Teilnahme befindet sich am Ende dieser Patienten-Information ein Formular für Ihr schriftliches Einverständnis, ohne das ein Einschluss in diese Studie nicht möglich ist.

Worum geht es in dieser Untersuchung?

Viele Menschen weisen die Symptome einer Atemwegs- oder Lungenerkrankung auf. Diese Erkrankungen sind durch Einschränkungen der Funktion der Atemwege gekennzeichnet. Eine solche Erkrankung muss nicht chronisch bestehen, sondern kann auch akut im Rahmen einer Allergie oder Reizantwort auf einen bestimmten Stoff (z.B. am Arbeitsplatz, in der Wohnung oder während eines Spazierganges) auftreten.



Um solche Symptome für Ihren Arzt sichtbar zu machen sowie die Ursache zu erkennen und möglichst zu vermeiden, bedient man sich der sog. Spirometrie. Üblicherweise führt man eine Spirometrie zur Diagnose einer Atemwegserkrankung im Krankenhaus bzw. der Arztpraxis durch. Hierbei atmet der Patient durch ein Mundstück ein und aus. Zusätzlich besteht die Möglichkeit, dass der Patient ein Gerät (Peak-Flow-Meter oder Spirometer) mit nach Hause nimmt, mit dem er seine Atemwege kontrolliert.

In dieser Studie möchten wir ein Verfahren entwickeln, das solche Lungenfunktionswerte auf ihre Qualität prüft. Gerade mit einem häuslichen Spirometer fallen für Ihren Arzt sehr viele Messwerte an, deren einzelne Kontrolle in der Regel zeitlich nicht durchzuführen ist.

Ein in ein Gerät eingebautes automatisches Auswerteverfahren könnte vorab alle fraglichen Messungen ausscheiden und alle korrekten markieren, so dass der behandelnde Arzt nur noch die gültigen Messungen prüfen muss. Dies wiederum würde eine große Erleichterung darstellen, die sich zugunsten der Patientenbetreuung und sicher auch generell positiv auf die Qualität einer Lungenfunktionsprüfung auswirken würde.

Sie wurden gefragt, ob Sie an dieser klinischen Studie teilnehmen möchten. Bevor Sie sich entscheiden, sollten Sie diese Patienten-Information ausführlich lesen und evtl. verbleibende Fragen mit Ihrem Arzt besprechen.

Was wird während der Untersuchung auf Sie zukommen?

Die Untersuchung umfasst nur Messungen, nicht jedoch die Gabe von Medikamenten oder andere Formen der Behandlung. Die Messungen erfolgen an einem Tag, je nach Diagnose innerhalb von 30 bis 50 Minuten. Hierbei atmen Sie durch ein Mundstück ein und aus. In bestimmten Zeitintervallen sollen Sie dann eine maximale Einatmung, gefolgt von einer forcierten (d.h. maximalen und maximal schnellen) Ausatmung durchführen. Dieses Atemmanöver erfolgt insgesamt 12–24 mal, wobei Pausen jederzeit möglich sind.

Wenn Sie sich dafür entscheiden, an dieser Studie teilzunehmen, wird zunächst anhand Ihrer Krankenakte geprüft, ob Sie für eine Teilnahme geeignet sind, vor allem, ob Sie in eine der Patientengruppen passen. Wurden Sie dazu ausgewählt, an der Studie teilzunehmen, erfolgt die Messung möglichst im Rahmen eines normalen Besuchs in der Klinik. Es fallen keine zusätzlichen Kosten an, da die Messungen von einem Doktoranden der Medizin durchgeführt werden.

Wer nimmt an dieser Untersuchung teil?

Teilnehmen können erwachsene Frauen und Männer mit und ohne (Kontrollgruppe) Atemwegs- und Lungenerkrankungen. Sie müssen Ihr Einverständnis zur Teilnahme schriftlich erklären.

Welche Vor- und Nachteile gibt es?

Aus der Studienteilnahme werden sich vermutlich keine unmittelbaren Vorteile für Sie ergeben. Wir hoffen allerdings, durch Ihre Teilnahme Erkenntnisse zu gewinnen, die zu einem späteren Zeitpunkt die Diagnose und Betreuung der Patienten verbessern können. Dies gilt insbesondere für die Arbeitsmedizin und die sog. Telemedizin, das heißt die Fernbetreuung von Patienten.

Bei den geplanten Untersuchungen handelt es sich um Routineverfahren, die nur Ihre Atmung an einem Mundstück beinhalten. Sie sind völlig harmlos, jedoch ist es möglich, dass Sie während wiederholter Ausatmungen das Gefühl entwickeln, einen trockenen Mund zu haben, und dass ein Hustenreiz auftritt. Dies ist jedoch sofort durch einen Schluck Wasser zu beheben.

Sollten Sie zu der Gruppe der atemwegsobstruktiven Patienten gehören (Asthma bronchiale, chronische Bronchitis, Mukoviszidose usw.) und medikamentös so gut eingestellt sein, dass Ihre Lungenfunktionswerte unter Einnahme der Medikamente normal sind, ist es möglich, dass wir Sie bitten, Ihre Atemwegsmedikamente am Tage der Messung nicht einzunehmen bzw. die Einnahme auf einen Zeitpunkt nach der Untersuchung zu verschieben. Dies geschieht selbstverständlich ausschließlich mit Ihrer Einwilligung. Sollte die Atemwegsverengung daraufhin in einem Maße auftreten, welches Ihnen unangenehm erscheint, so ist die Medikamenteneinnahme natürlich jederzeit möglich. Im Falle, dass Sie ihre bronchialerweiternden Medikamente kurzzeitig absetzen, werden die Messungen ein zweites Mal nach Inhalieren des von Ihnen eingenommenen bronchialerweiternden Medikaments durchgeführt, um die Auswirkungen auf die Messwerte und die Erkennbarkeit von Mitarbeiterfehlern zu analysieren.

Können Sie die Untersuchung abbrechen?

Die Teilnahme erfolgt auf freiwilliger Basis. Falls Sie nach dem Lesen dieses Informationsblattes und nach Gesprächen mit Ihrem Arzt / Ihrer Ärztin nicht an dieser Untersuchung teilnehmen möchten, bitten wir Sie, dies ohne Scheu zu sagen. Des Weiteren können Sie jederzeit Ihre Einwilligung zurückziehen, auch wenn Sie sich schon für eine Teilnahme ausgesprochen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf Ihre weitere, medizinisch notwendige Behandlung hat.

Ebenso können Sie auf Entscheidung Ihres Arztes / Ihrer Ärztin hin zu jedem Zeitpunkt aus der Untersuchung genommen werden, ohne dass Ihre künftige medizinische Versorgung beeinträchtigt wird.

Wie vertraulich werden die ermittelten Daten behandelt?

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden pseudonymisiert für eine statistische Auswertung verwendet. Die Pseudonymisierung bedeutet, dass aus dem verwandten Kürzel in Form einer dreistelligen Zahl nicht auf Ihre Person zurück geschlossen werden kann. Die korrekte Aufzeichnung dieser Daten ist wichtig für den damit verbundenen Zweck. Eine darüber hinaus gehende Offenlegung oder Übermittlung der Patientendaten findet nicht statt. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Weitere Informationen

Vor Beginn der Untersuchung wurde diese von einer unabhängigen Ethikkommission begutachtet. Ethische Bedenken gegen die Durchführung bestehen nicht. Falls nach Ihrer Teilnahmeentscheidung die Untersuchung so verändert wird, dass Ihre Entscheidung, weiterhin teilzunehmen, beeinflusst werden könnte, wird Sie Ihr Arzt / Ihre Ärztin darüber informieren und prüfen, ob Sie weiterhin in der Untersuchung verbleiben möchten. Sollten Sie weitere Fragen zur Untersuchung oder zu Ihren Rechten als Patient / Patientin haben oder Unklarheiten bestehen, wenden Sie sich bitte an Ihren behandelnden Arzt / Ihre behandelnde Ärztin. Wir weisen darauf hin, dass keine verschuldensunabhängige und keine Wege- Unfall- Versicherung für Sie abgeschlossen wurde.

Kontaktadresse

Name Ihres Arztes / Ihrer Ärztin:

Adresse, Telefon

Patienten-Nummer

Patienten-Einverständniserklärung

Titel der Untersuchung:

Validierung eines Algorithmus zur automatischen Qualitätskontrolle spirometrischer Fluss-Volumen-Kurven und Messgrößen

Mit meiner Unterschrift bestätige ich folgendes:

Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der Untersuchung aufgeklärt.

Ich habe die Patientenaufklärung gelesen und deren Inhalt verstanden.

Ich hatte die Möglichkeit, Fragen zur geplanten Untersuchung zu stellen.

Ich bin bereit, an der vorgenannten Untersuchung teilzunehmen.

Meine Teilnahme an dieser Untersuchung erfolgt freiwillig.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen zurückziehen kann, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf meine weitere medizinische Behandlung hat. Ebenso kann mein behandelnder Arzt mich jederzeit aus der Untersuchung nehmen.

Datenschutzerklärung

Die im Rahmen dieser Untersuchung aufgezeichneten Krankheitsdaten sowie die Untersuchungsergebnisse werden anonymisiert ausgewertet. Ich bin damit einverstanden, dass die notwendigen Krankheitsdaten aufgezeichnet werden. Beim Umgang mit den Krankheitsdaten werden die Grundsätze des Datenschutzes beachtet.

Dieser Kasten muss vom Patienten ausgefüllt werden:

Name des Patienten/der Patientin
in Blockschrift

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten/der Patientin

A.3. Lebenslauf

PERSÖNLICHE ANGABEN:

- Geburtsdatum: 09.03.1979
- Geburtsort: Berlin
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Eltern: Thomas Pfüller, Generalsekretär des DSV
Karin Marsiske, Lehrerin

SCHULISCHE AUSBILDUNG

- 1985 - 1991 21. Grundschule Berlin
- 1992 - 1998 Hans-Leinberger-Gymnasium Landshut
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

ZIVILDIENST

- Oktober 1998 – August 1999 Zivildienst im OP des Klinikums Landshut

KRANKENPFLEGE

- September 1999 – März 2000 Krankenpflegeausbildung in Landshut

UNIVERSITÄRE AUSBILDUNG

- April 2000 - August 2002 Studium der Humanmedizin / vorklinischer Abschnitt
LMU München
- August 2002 Ärztliche Vorprüfung
- Oktober 2002 - August 2005 Studium der Humanmedizin / klinischer Abschnitt
LMU München

- August 2003 1. Staatsexamen, Note: 3,0
- August 2005 2. Staatsexamen, Note: 2,66
- November 2006 3. Staatsexamen, Note: 1,0

KLINISCHE AUSBILDUNG

- Februar 2003 – März 2003 4wöchige Famulatur Innere Medizin,
Klinikum Großhadern
Prof. Steinbeck
- Februar 2004 – April 2004 8wöchige Famulatur Hämatologie und Onkologie,
Praxis für internistische Onkologie
Dr. Vehling-Kaiser
- Februar 2005 – März 2005 4wöchige Famulatur Innere Medizin,
Klinikum Landshut-Achdorf
Prof. Sauer
- Oktober 2005 – Januar 2006 1. Terial des praktischen Jahres, Innere Medizin,
Innenstadtklinikum München
Chefarzt Prof. Reincke
- Februar 2006 – Mai 2006 2. Terial des praktischen Jahres, Chirurgie,
Klinikum Landshut
Chefarzt Prof. Filler
- Juni 2006 – September 2006 3. Terial des praktischen Jahres, Wahlfach Radiologie,
Klinikum Großhadern
Chefarzt Prof. Reiser

KLINISCHE ARBEIT

- Seit März 2007 im KKH Vilsbiburg als Assistenzarzt für Innere Medizin

A.4. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die bei der Anfertigung der vorliegenden Arbeit geholfen und mir mit Rat und Tat beiseite gestanden haben.

Zunächst gebührt meinem Betreuer **Dr. R.A. Jörres** herzlicher Dank für sein unglaubliches Engagement. Ebenso danke ich für die zügige, ausführliche und geduldige Bearbeitung meiner Bitten um Hilfe auf allen Gebieten, das mehrmalige Korrekturlesen der Arbeit und die Erteilung seiner hilfreichen und verbessernden Ratschläge.

Bei **Prof. Dr. D. Nowak** möchte ich mich für das Lesen meiner Arbeit und die konstruktive Kritik genauso bedanken, wie für seine freundliche geduldige Art in der Beantwortung meiner Fragen.

Vielen Dank auch an Frau **Dorothea de la Motte**, der MTA des Institutes, für das Helfen beim Sammeln von Daten, das geduldige Anlernen meiner Person an allen Geräten und für viele sehr nützliche Hinweise und Anregungen.

Außerdem danke ich **Michael Steinert**, der mir mit scheinbar unerschöpflicher Geduld bei der Umsetzung der Diagramme und des Programms half und zahlreichen kreativen Ideen einbrachte.

Barbara Muschler und **Daniela Steinert**, die selber gerade ihre Dissertationen verfassen, danke ich für die Korrektur der Orthographie und Grammatik und Frau Muschler für das Bereitstellen Ihrer Arbeit zum Vergleich.

Für die vielen Anregungen, Gespräche und Hilfestellungen danke ich **Dr. H. Dressel** und nicht zuletzt auch **Dr. B. Wolfarth**.

Schließlich möchte ich noch **Prof. R. Huber**, **Dr. R. Fischer** und **Sr. Maria Kerscher** für die freundliche Unterstützung bei der Suche nach Patienten in der Mukoviszidoseambulanz und Asthmasprechstunde meinen Dank aussprechen.

Dank auch an meine **Eltern** und **Großeltern**, die mir nicht nur bei organisatorischen und inhaltlichen Problemen zur Seite standen, sondern mich auch während des gesamten Studiums finanziell unterstützten.

A.5. Eigenständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Mitteln angefertigt zu haben.

Mark Pfüller