

**Aus der Klinik für Innere Medizin – SP Pneumologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. C. Vogelmeier**

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

**Verlaufsuntersuchung von Patienten mit Asthma  
bronchiale unter besonderer Berücksichtigung  
der nächtlichen klinischen Symptomatik**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Jonathan Dönges

aus Wetzlar

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
am: 29.08.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekanin: Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referent: Prof. Dr. U. Koehler

1. Korreferent: Prof. Dr. A. Kirschbaum

## INHALTSVERZEICHNIS

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>V</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>VII</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>VIII</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Asthma bronchiale .....	1
1.1.1 Historischer Kontext .....	1
1.1.2 Definition und Ätiopathogenese.....	1
1.1.3 Diagnostik und Einteilung.....	3
1.1.4 Therapie.....	7
1.2 Auskultationsdiagnostik.....	11
1.2.1 Historischer Kontext .....	11
1.2.2 Klassifikation der Atemnebengeräusche .....	14
1.3 Fragestellung.....	21
<b>2 Probanden und Methode</b> .....	<b>22</b>
2.1 Patientenkollektiv .....	22
2.2 Erhobene Daten.....	22
2.2.1 Medikation .....	22
2.2.2 Lungenfunktion .....	22
2.3 LEOSound .....	24
2.3.1 LEOSound Monitor.....	24
2.3.2 LEOSound Analyzer .....	25
2.3.3 LSA Rate .....	26
2.3.4 Ablauf der LEOSound-Messung.....	27
2.4 Statistik .....	27
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>28</b>
3.1 Patientenkollektiv .....	28
3.2 Lungenfunktion.....	29
3.3 LEOSound .....	29
3.3.1 Wheezing.....	29
3.3.2 Husten.....	32

<b>4 Diskussion.....</b>	<b>35</b>
4.1 Methode .....	35
4.2 Ergebnisse .....	36
4.3 Limitationen.....	39
4.4 Fazit und Ausblick .....	40
<b>5 Zusammenfassung .....</b>	<b>42</b>
<b>6 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>46</b>
<b>7 Anhang.....</b>	<b>56</b>
7.1 Tabellarischer Lebenslauf.....	56
7.2 Verzeichnis der akademischen Lehrer-/innen.....	57
7.3 Danksagung .....	58
7.4 Ehrenwörtliche Erklärung.....	59

## **ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

ACCP = American College of Chest Physicians

AERD = Aspirin-Exacerbated Respiratory Disease

ATS = American Thoracic Society

BMI = Body Mass Index

COPD = Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

CORSA = Computerized Respiratory Sound Analysis

COX-1 = Cyclooxygenase 1

FEV1 = Forciert Expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (Einsekundenkapazität)

FVC = Forcierte Vitalkapazität

GINA = Global Initiative for Asthma

GLI = Global Lung Function Initiative

IBM SPSS = International Business Machines Superior Performing Software System

ICS = Inhalatives Kortikosteroid

ILSA = International Lung Sound Association

IVC = Inspiratorische Vitalkapazität

KI = Künstliche Intelligenz

LABA = Long-Acting-Beta2-Agonist

LSA Rate = LEOSound Analyzer Rate

LTRA = Leukotrienrezeptorantagonist

MEF = Mean Expiratory Flow

Min. = Minimum

Max. = Maximum

## Abkürzungsverzeichnis

MW = Mittelwert

PEF = Peak Expiratory Flow

PY =Packyears

SA = Standard-Abweichung

SABA = Short-Acting-Beta2-Agonist

SD-Card = Secure Digital Card

SR tot = Totaler Spezifische Atemwegswiderstand

UKGM = Universitätsklinikum Gießen und Marburg

VC = Vitalkapazität

2CD = 2-Cycle Duration

## **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

Abbildung 1: Überblick über den klinischen Algorithmus in der Asthmediagnostik.....	6
Abbildung 2: Asthma-Zigaretten wie sie im 19ten bis in das frühe 20ste Jahrhundert verkauft wurden.....	8
Abbildung 3: Stufen-Schema in der Asthmatherapie.....	10
Abbildung 4: Einteilung der Atem- und Atemnebengeräusche.....	19
Abbildung 5: Der LEOSound Rekorder.....	25
Abbildung 6: Hauptanwendungsfeld des LEOSound-Analyzer.....	26
Abbildung 7: Verteilung der Wheezing-Patienten auf die Obstruktionsgruppen.....	32
Abbildung 8: Verteilung der Patienten mit Husten auf die Obstruktionsgruppen.....	34

## **TABELLENVERZEICHNIS**

Tabelle 1: Einteilung des Asthma bronchiale nach Erkrankungsschwere.....	6
Tabelle 2: Einteilung des Asthma bronchiale nach Asthmakontrolle.....	7
Tabelle 3: Klassifikation des Studienkollektivs in drei Gruppen anhand der Obstruktion.....	24
Tabelle 4: Anthropometrische Daten des Studienkollektivs.....	28
Tabelle 5: Asthma-Medikation im Studienkollektiv.....	28
Tabelle 6: Messwerte der Lungenfunktionsuntersuchung.....	29
Tabelle 7: Vergleich der Kollektive „Kein Wheezing“ und „Wheezing“.....	30
Tabelle 8: Korrelation der Ergebnisse aus der Lungenfunktionsanalyse mit den Whee- zingereignissen.....	31
Tabelle 9: Vergleich der Kollektive „Kein Husten“ und „Husten“.....	33



## **1 EINLEITUNG**

### **1.1 ASTHMA BRONCHIALE**

#### **1.1.1 HISTORISCHER KONTEXT**

Der Begriff „Asthma“ findet sich bereits in der Ilias des Homer wieder, der damit jedoch keine Erkrankung, sondern lediglich die physiologisch vermehrte Atmung bei körperlicher Belastung der Helden im Kampf um Troja beschrieb [Nolte 1998]. Hippokrates von Kos (460-375 v. Chr.) hingegen erwähnte Asthma im „Corpus Hippocraticum“ erstmalig in einem pathologischen Kontext in Verbindung mit starkem Keuchen als respiratorischen Notfall. Ihm wird zudem die Entdeckung eines Zusammenhangs zwischen Atemwegserkrankungen und der in der Umwelt vorkommenden Trigger zugeschrieben [Cannizzaro 2017]. Als ätiologische Ursache vermutete Hippocrates damals aus dem Gehirn in die Lunge fließenden Schleim, der dort die Öffnungen verstopfe. Die weitere Entwicklung der Vorstellungen über die rätselhafte Erkrankung in den folgenden Generationen summiert Nolte primär als philosophische Ansätze. Erst ab der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts sei man „zögerlich [...] von der geisteswissenschaftlichen zur naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise übergegangen“ [Nolte 1998]. Als Meilensteine benennt Nolte hier beispielsweise die Vorstellung von Asthma durch Ernst von Leyden (1832-1910) und Heinrich Curschmann (1846-1910) „als eine Entzündung, in der Mastzellen und Eosinophile eine besondere Rolle spielen“ [Nolte 1998]. In den 1980er Jahren präzierte sich dieses Verständnis der entzündlichen Komponente und weitere klinische Studien führten zu der Erkenntnis, dass mit dem Einsatz von Glukokortikosteroiden eine bessere Asthmakontrolle erreicht werden kann. Doch erst die Forschungen des letzten Jahrzehnts brachten auch ein besseres Verständnis über die Rolle des Immunsystems im Zusammenhang mit der Pathogenese des Asthmas hervor, und die zukünftige Forschung wird wohl noch detailliertere Informationen zu einzelnen Genen und Gewebemolekülen und deren Interaktion mit dem Immunsystem erzielen [Felman 2018].

#### **1.1.2 DEFINITION UND ÄTIOPATHOGENESE**

Die „Global Initiative for Asthma“ (GINA) bezeichnet Asthma heute als eine heterogene Erkrankung, die durch eine chronische Entzündung der Atemwege charakterisiert ist [GINA 2021]. Weiterhin zeigen sich typische respiratorische Symptome wie Pfeifen/Gie-

men (Wheezing), Kurzatmigkeit, Brustenge und Husten, die in Dauer und Intensität variieren. Die dritte typische Komponente des Asthma bronchiale findet sich in einer (teil-)reversiblen „Bronchialobstruktion unterschiedlicher Ausprägung und/oder einer bronchialen Hyperreagibilität“ [Buhl et al. 2018]. Als häufige und typische Triggerfaktoren lassen sich beispielsweise körperliche Anstrengung, Exposition gegenüber Allergenen oder lungenreizenden Substanzen, Änderung der Witterungsverhältnisse oder virale Infektionen des Respirationstrakts nennen. Entscheidende Mechanismen in der Pathogenese stellen neben den Triggerfaktoren und immunologischen Veränderungen auch Strukturveränderungen von glatten Muskelzellen, Blutgefäßen und Nerven in den Atemwegen dar, die schließlich zur klinisch bemerkbaren Atemflusslimitation führen [Lommatzsch et al. 2012].

Aufgrund der Heterogenität der Erkrankung lässt sich Asthma in verschiedene Untergruppen mit zum Teil unterschiedlicher Pathogenese klassifizieren, wobei der Übergang fließend ist [Wenzel 2012; Bel 2004]. Die Unterteilung ist vor allem dann sinnvoll, wenn sich daraus unterschiedliche therapeutische Konsequenzen ergeben [Buhl et al. 2017]. Die zwei am häufigsten verwendeten Subtypen seien hier daher kurz aufgeführt.

### **Allergisches Asthma bronchiale**

Das allergische Asthma bronchiale wird auch als extrinsisches Asthma bezeichnet und betrifft die größte Gruppe der Asthmatiker. Der Erkrankung liegt als prädisponierendem Faktor häufig eine atopische Diathese zugrunde, so dass ein komorbides Auftreten mit allergischer Rhinitis oder Neurodermitis typisch sein kann. Es erfolgt die Bildung von IgE-Antikörpern gegenüber verbreiteten Aeroallergenen der Umwelt wie beispielsweise Pollen, Hausstaubmilben oder Tierhaarepithelien. Eine allergische Reaktion vom Soforttyp führt zur Induktion und Erhaltung der Entzündung der Atemwege. Ein Auftreten oder eine Verschlechterung der Symptomatik aufgrund der saisonalen Präsenz von Allergenen ist typisch.

Das allergische Asthma bronchiale ist somit durch den Nachweis spezifischer IgE-Antikörper sowie einen Allergenbezug zur Asthmasymptomatik gekennzeichnet. Es manifestiert sich meist bereits im Kinder- und Jugendalter und ist aufgrund der spezifischen Therapie wie Allergenkarrenz und Allergen-Immuntherapie als Untergruppe von entscheidender Bedeutung [Buhl et al. 2017].

## **Nicht-Allergisches Asthma bronchiale**

Bei fehlendem Nachweis spezifischer IgE-Antikörper und fehlender Allergiesymptomatik spricht man vom nicht-allergischen oder noch korrekter vom intrinsischen Asthma. Hiervon sind auch etwa 30% aller erwachsenen Asthmatiker betroffen. Die Genese ist im Vergleich zum allergischen Asthma noch recht unklar, wobei als häufige Trigger virale Infektionen vermutet werden. Nichtsdestotrotz ist auch beim intrinsischen Asthma trotz fehlendem Nachweis eine lokale allergische Komponente nicht ausgeschlossen [Lommatzsch et al. 2013].

Des Weiteren lassen sich bei vielen Asthmatikern Mischformen sowie fließende Übergänge beobachten. Ein Kind mit allergischem Asthma kann beispielsweise im späteren Verlauf ein Asthma mit primär intrinsischer Komponente entwickeln.

Zudem lassen sich noch weitere Untergruppen nennen, die zum Teil aufgrund neuer Therapieansätze auch immer größere Relevanz besitzen. So verspricht das eosinophile Asthma im Vergleich zum nicht-eosinophilen Asthma ein deutlich besseres Ansprechen auf Glukokortikosteroide und bietet zudem die Möglichkeit einer Biologika-Therapie [Berry et al. 2007, Hanania et al. 2013].

Weiterhin lassen sich Unterformen wie das „Aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD)“ mit einer wahrscheinlichen Intoleranz gegenüber COX-1-Hemmern, eine „Anstrengungs-induzierte Bronchokonstriktion“, die bei körperlicher Belastung auftritt, sowie weitere seltener auftretende Unterformen differenzieren [Randolph 2009, Kowalski et al. 2011].

### **1.1.3 DIAGNOSTIK UND EINTEILUNG**

Aufgrund der Heterogenität der Asthmaerkrankung gestaltet sich die Diagnostik sowohl im Kindes- als auch Erwachsenenalter als sehr herausfordernd. Die Kennzeichen der Erkrankung zeigen sich in Sensitivität und Spezifität als wenig verlässlich und es existiert kein pathognomonisches Merkmal [Buhl et al. 2017].

Der erste und wichtigste Schritt in der Asthma-Diagnostik beruht auf der Anamnese. Typische Symptome, die Patienten berichten, sind Husten, Wheezing, Luftnot und Brustenge, die oft aufgrund einer zirkadianen Rhythmik während der Nacht oder den frühen Morgenstunden verstärkt auftreten. Wie bereits oben angeführt, können bestimmte Fak-

## 1 Einleitung

toren wie die Exposition von Allergenen oder bestimmten Noxen, virale Infekte, Witterungsverhältnisse oder körperliche Belastung etc. als Trigger der Symptomatik auftreten. Nicht selten zeigen sich daher auch episodenhafte Verläufe mit durchaus längeren Phasen der Beschwerdefreiheit, sowie Variabilität der Symptomatik bezüglich ihrer Zeitdauer und Intensität. Neben der Sozial- und Berufsanamnese ist somit insbesondere die anamnestische Erörterung einer atopischen Diathese auch in Hinblick auf die therapeutische Konsequenz von zentraler Bedeutung. Fragen nach Allergien, atopischen Ekzemen oder allergischem Asthma auch in der Familie sind folglich unerlässlich und deuten auf ein bestehendes Asthma hin [Buhl et al. 2017].

Bei der klinischen Untersuchung kann mittels Auskultation eine bestehende Lungenobstruktion nachgewiesen werden. Typische Befunde dafür sind vor allem Atemnebenegeräusche wie das Wheezing. Des Weiteren kann eine verlängerte Expiration detektiert werden. Die Obstruktion kann außerdem zu einer Überblähung der Lunge führen, die sich anhand eines abgeschwächten Atemgeräuschs zeigt. Aufgrund der Variabilität der Symptomatik präsentiert sich die klinische Untersuchung jedoch insbesondere bei milden Verläufen oft als unauffällig. Vielmehr zeigt sie lediglich eine Momentaufnahme und weist darin ihre Limitation auf. Zudem steht die Lautstärke in der Auskultation nicht zwingend in Korrelation mit dem Schweregrad der Lungenobstruktion, da sie von der Atemflussgeschwindigkeit abhängt [Koehler et al 2016]. Insbesondere eine schwerwiegende Veränderung wie die oben angeführte Überblähung, deren Phänomen dann als „silent lung“ beschrieben wird, macht diese Diskrepanz deutlich [Guenter 2018].

Zur Objektivierung und zum Nachweis der (teil-)reversiblen Bronchialobstruktion dient daher die Lungenfunktionsanalyse als entscheidende Komponente, die für die Diagnose eines Asthma bronchiale Voraussetzung ist [GINA 2021]. Als wichtige Limitation in der Lungenfunktionsdiagnostik muss jedoch immer die Abhängigkeit der Beurteilbarkeit von der Kooperation des Patienten bedacht werden. Der Normbereich der Messwerte ist abhängig von Alter, Geschlecht und Ethnie und kann mithilfe der durch die „Global Lung Function Initiative (GLI)“ zur Verfügung gestellten Referenzwerte und Perzentilen eingeordnet werden [Quanjer et al. 2012]. In der Spirometrie sind die forcierte Vitalkapazität (FVC), die Einsekundenkapazität (FEV1) und das Verhältnis FEV1/FVC (Tiffeneau-Index) die bedeutendsten Messwerte und dienen dem Nachweis einer obstruktiven Ventilationsstörung. Gelingt ein solcher Nachweis, sollte mittels Gabe von Bronchodilatoren ein Test auf Reversibilität erfolgen. Ein dabei annähernd vollständiges Erreichen des

## 1 Einleitung

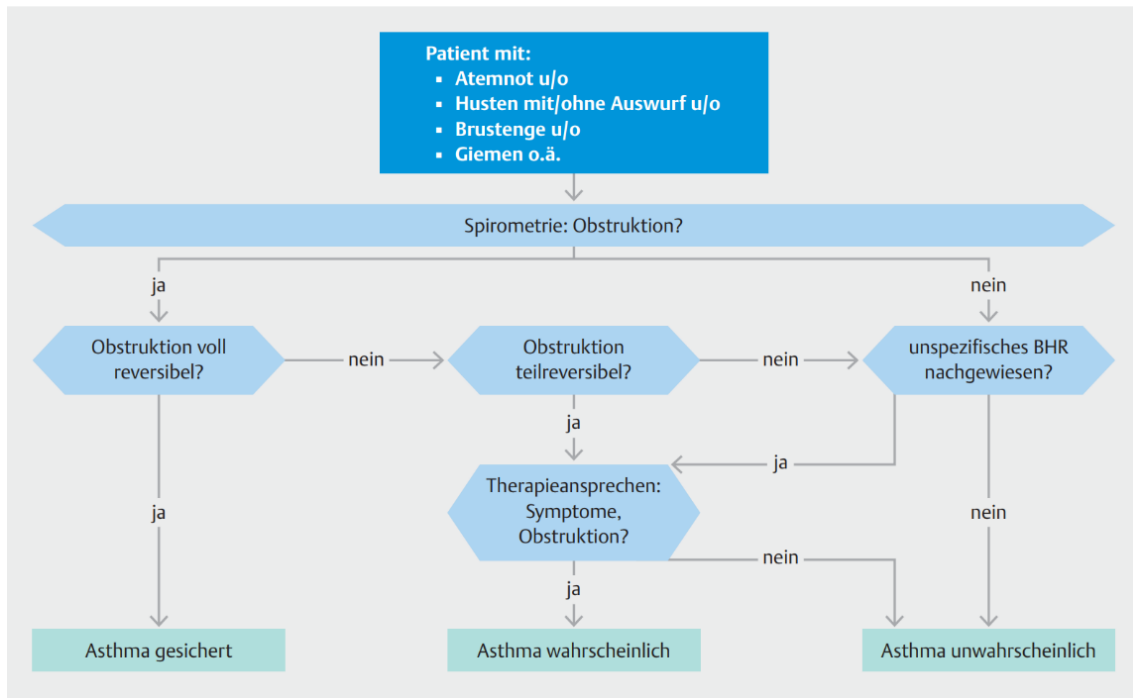
Normbereichs in der Lungenfunktion sichert die Diagnose eines Asthma bronchiale, während ein lediglich positiver Reversibilitätstest die Diagnose nur wahrscheinlicher macht [Buhl et al. 2017].

Bei fehlendem klinischen und funktionsdiagnostischen Nachweis einer Lungenobstruktion trotz typischer Klinik empfiehlt sich die Messung auf bronchiale Hyperreagibilität, die ein weiteres charakteristisches Merkmal darstellt [Schneider et al. 2009; O’Byrne 2010]. Ähnlich der bereits angeführten Triggerfaktoren stehen dabei unterschiedliche Möglichkeiten und Substanzen zur Verfügung, die sich in eine direkte und indirekte Stimulation unterteilen lassen [Joos et al 2003]. In der klinischen Praxis hat sich jedoch die direkte Provokation durch Inhalation von Metacholin als üblicher Standard herauskristallisiert. Ein Abfall der FEV1 um mehr als 20% oder eine Verdopplung des spezifischen Atemwegswiderstands sprechen für ein positives Testergebnis. Letzteres lässt sich mit Hilfe der Bodyplethysmografie nachweisen, die zudem die Darstellung der intrathorakalen Gasvolumina und somit eine objektive Beurteilung einer Lungenüberblähung erlaubt [Criée et al 2011].

Als weiterer relevanter Baustein in der Asthmadiagnostik zählt die Messung des expiratorischen Spitzenflusses (Peak expiratory flow, PEF) im häuslichen Umfeld, die zur Verlaufsbeurteilung Anwendung findet.

Schließlich sind auch die klinische Chemie mit Differenzialblutbild und Quantifizierung der Eosinophilenzahl im Serum, sowie eine Allergiediagnostik mit Messung des spezifischen und gesamten IgE und/oder Pricktest Teil der Basisdiagnostik bei Asthma bronchiale [Buhl et al. 2017].

Abbildung 1 gibt einen Überblick über das klinische Vorgehen in der Diagnostik bei Asthma bronchiale.



**Abbildung 1:** Überblick über den klinischen Algorithmus in der Asthmadagnostik [Buhl et al. 2017]

Zur besseren Übersicht und aufgrund therapeutischer Konsequenz erfolgt eine Einteilung der Asthmapatienten in unterschiedliche Gruppen anhand des Schweregrads der Erkrankung. Während früher auch Ergebnisse der Lungenfunktionsuntersuchung zum Tragen kamen, orientiert sich die Klassifizierung heute vor allem an dem Ansprechen auf die Therapie, so dass sie erst im Verlauf erfolgen kann [Buhl et al. 2006; Buhl et al. 2017]. Tabelle 1 führt die unterschiedlichen Formen der Asthmaschwere auf.

<b>Mildes Asthma</b>	Gut kontrolliertes Asthma in den Therapiestufen 1 oder 2
<b>Moderates Asthma</b>	Gut kontrolliertes Asthma in den Therapiestufen 3 oder 4
<b>Schweres Asthma</b>	Keine zufriedenstellende Asthmakontrolle unter maximaler inhalativer Therapie, Therapiestufe 5 nötig

**Tabelle 1:** Einteilung des Asthma bronchiale nach Erkrankungsschwere [modifiziert nach Lommatzsch et al. 2020]

Die Differenzierung anhand der Asthmakontrolle hingegen richtet sich hauptsächlich nach den Beschwerden des Patienten und kann somit auch zur initialen Abschätzung der Erkrankungsschwere dienen [GINA 2021]. Tabelle 2 gibt einen Überblick der Einteilung anhand des Asthmagrads.

	<b>Kontrolliertes Asthma</b>	<b>Teilkontrolliertes Asthma</b>	<b>Unkontrolliertes Asthma</b>
<b>Kriterium</b>		1-2 Kriterien erfüllt	Mind. 3 Kriterien erfüllt
<b>Symptome tagsüber</b>	≤ 2x pro Woche	> 2x pro Woche	
<b>Symptome nachts</b>	Keine	Jedes Symptom	
<b>Bedarfsmedikation</b>	≤ 2x pro Woche	> 2x pro Woche	
<b>Aktivitätseinschränkung</b>	Keine	Jede Einschränkung	
<b>FEV1</b>	Normal	Vermindert	
<b>Exazerbation</b>	Keine	Mind. 1x pro Jahr	Aktuell

*Tabelle 2: Einteilung des Asthma bronchiale nach Asthmakontrolle [modifiziert nach Kardos 2018].*

#### 1.1.4 THERAPIE

Die Therapie des Asthma bronchiale zielt auf die völlige Beschwerdefreiheit des Patienten ab. Maßgeblich dafür ist die Entzündungshemmung sowie die Reduzierung der bronchialen Obstruktion und Hyperreagibilität [Haahtela 1991; van Essen 1992]. Neben allgemeinen Maßnahmen wie der weitgehenden Vermeidung anfallsauslösender Faktoren ist die medikamentöse Therapie von entscheidender Bedeutung. Bereits bei der Eroberung Indiens in 327 v. Chr. unter Alexander dem Großen finden sich Berichte über das Rauchen von Gemeinem Stechapfel, das zur Erweiterung der Lungen diene. Die darin beinhaltete anticholinerge Substanz ähnelt den Wirkstoffen Ipratropium und Tiotropium, die auch in heutigen Inhalern standardisiert zur Anwendung kommen [Cannizzaro 2017].

Bis in das 20ste Jahrhundert war die Empfehlung für Asthmatiker verbreitet, spezielle „Asthma-Zigaretten“ zur Symptomlinderung zu rauchen [Rance 2016; Barbeler 2018].

## 1 Einleitung

Auch diese „Asthma-Zigaretten“ enthielten anticholinerge Substanzen, durch die entsprechende Effekte zur Besserung der Beschwerden erzielt wurden [Elliott und Reid 1980].



**Abbildung 2:** Asthma-Zigaretten, wie sie im 19ten bis in das frühe 20ste Jahrhundert verkauft wurden [Mutius und Drazen 2012].

Heute sind das Verständnis von Pathologie und Pathophysiologie des Asthmas sowie Erkenntnisse aus klinischen Studien zur Asthmakontrolle Grundlage für die Empfehlungen zur medikamentösen Asthmathherapie [Wäsche und Schreiber 2016; Gregoriano et al. 2019]. Individuelle Gegebenheiten wie Krankheitsverlauf, Komorbiditäten etc. müssen dabei immer beachtet und in die Therapieplanung eingeschlossen werden. Aufgrund der Heterogenität und individuellen Variabilität in der Ausprägung der Erkrankung stellt die optimale Therapie eine Herausforderung an die behandelten Ärzte und Patienten dar. Verlaufskontrollen mit Therapieanpassungen sind von zentraler Bedeutung in der Kompromissfindung von bestmöglicher Symptomkontrolle unter niedrignötigster Medikamentendosierung [Buhl et al. 2017].

Die medikamentöse Asthmathherapie basiert auf dem Konzept eines Stufenplans. Kommt es unter der gegenwärtigen Behandlung zu keiner zufriedenstellenden Asthmakontrolle, wird die Therapie auf eine höhere Stufe umgestellt und intensiviert. Ist aufgrund einer Erstdiagnose die Einteilung nach Schwere der Erkrankung noch nicht möglich, wird zwischen dem „Step-up“- und „Step-down“-Verfahren differenziert. Ersteres steht für einen eher zurückhaltenden Therapieanstieg mit niedrigerer Therapiestufe,



## 1 Einleitung

um unnötig hohe Medikamentenspiegel mit deren Nebenwirkungsprofilen zu vermeiden. Im Verlauf erfolgt dann die stufenweise Anpassung der Therapie an die Kontrolle der Symptome.

Konträr dazu zielt der „Step-down“-Ansatz durch eine initial höhere Therapiestufe auf eine effektive Suppression des weiteren Fortschreitens der Erkrankung und die schnelle Besserung der Beschwerden ab. Im weiteren Verlauf kann dann die langfristige Therapie an die tatsächliche Schwere der Erkrankung angepasst werden. In klinischen Studien zeigen beide Verfahren ähnlich gute Langzeit-Ergebnisse, wobei sich in den letzten Jahren im klinischen Alltag eine Tendenz zur „Step-down“-Theorie herauskristallisiert hat [Chippis et al 2019; Powell et al. 2004].

Grundsätzlich wird in der medikamentösen Asthmatherapie zwischen langwirksamen Basistherapeutika (Controller) und kurzwirksamer Bedarfsmedikation (Reliever) unterschieden. Die Applikation kann prinzipiell sowohl inhalativ und/oder oral als auch parenteral erfolgen. Am häufigsten findet bei den meisten Therapeutika die Möglichkeit der inhalativen Verabreichung Anwendung, da somit schon geringe Dosen einen großen therapeutischen Effekt aufweisen können. Aufgrund dieser geringen Dosen mit lokal sehr begrenzter Wirkung zeigt sich auch insgesamt ein relativ niedriges systemisches Nebenwirkungsprofil. Die orale Gabe von Medikamenten findet als systemische Add-on-Therapie meist nur bei unbefriedigender Asthmakontrolle unter Inhalationstherapeutika oder bei eingeschränkten Möglichkeiten des Patienten in Bezug auf die technische Handhabung Anwendung [Cusack et al. 2020; Sobieraj 2018; Buhl et al. 2017].

Zur medikamentösen Basistherapie werden in jeder Stufe bevorzugt inhalative Glukokortikosteroide verwendet. Sie führen zu einer Besserung der bronchialen Hyperreagibilität sowie der Hemmung von Entzündungsaktivität der Schleimhäute. Des Weiteren kann eine vorangegangene Dauertherapie mit Glukokortikosteroiden im Falle einer Exazerbation deren Schwere und Intensität herabsetzen und ein effektiveres Ansprechen auf die Akutmedikation bewirken [O’Byrne 2019].

Die langwirksame Basistherapie wird in allen Therapiestufen mit einer kurzwirksamen Bedarfsmedikation kombiniert. Diese besteht gewöhnlich aus einem kurzwirksamen  $\beta$  2-Sympathomimetikum (short-acting beta-2 agonist, SABA) [GINA 2021].

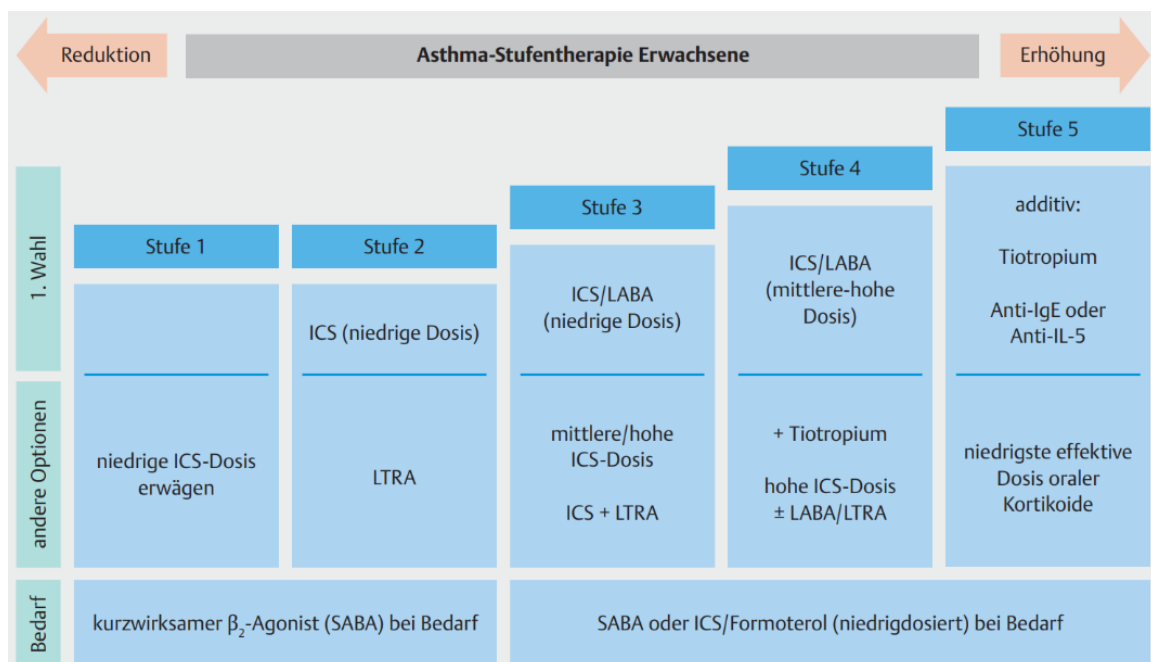
## 1 Einleitung

Ein sehr mildes Asthma mit nur leichten klinischen Beschwerden kann auch ausschließlich bedarfsorientiert mit einem kurzwirksamen  $\beta$ 2-Sympathomimetikum behandelt werden [Bösch 2014].

In höheren Therapiestufen werden die inhalativen Glukokortikosteroide in der Dosis angepasst und zusätzlich mit langwirksamen  $\beta$ 2-Agonisten kombiniert. Gelingt auch darunter nur eine unzureichende Asthmakontrolle, kann auf die Einnahme oraler Glukokortikosteroide umgestellt werden oder können additiv diverse Antikörper Verwendung finden [Normansell et al. 2014; Ortega et al. 2014; Castro et al. 2015].

Prinzipiell sollte vor jeder Therapieeskalation auch die Patientencompliance mit korrekter Medikamenteneinnahme und technischer Handhabung bedacht und überprüft werden. Dennoch gelingt bei entsprechender Schwere der Erkrankung auch unter adäquater Therapie in manchen Fällen keine befriedigende Asthmakontrolle [Chung et al. 2014].

Eine Übersicht über die einzelnen Therapiestufen in der Asthma-Stufentherapie bei Erwachsenen mit Alternativen und Eskalation ist in Abbildung 3 aufgeführt.



**Abbildung 3:** Stufen-Schema in der Asthmatherapie [Buhl et al. 2017]. ICS = inhalatives Kortikosteroid. LTRA = Leukotrienrezeptorantagonist.

## **1.2 AUSKULTATIONS-DIAGNOSTIK**

### **1.2.1 HISTORISCHER KONTEXT**

Noch heute wird klinisch tätigen Ärzten als Sinnbild und prägendes Erkennungsmerkmal das Stethoskop zugeordnet. Zudem gilt die klassische Auskultation trotz allem technischen Fortschritt noch immer als unbedingte Basisdiagnostik. Neben der Anamnese bildet sie innerhalb der klinischen Untersuchung zusammen mit der Perkussion und Palpation einen entscheidenden Schritt in der Diagnosefindung des Arztes [Koehler 2017].

Insbesondere durch die Auskultation der Lunge lassen sich einige wichtige Rückschlüsse über anatomisch-pathophysiologische Veränderungen des respiratorischen Systems ziehen. Zudem ist die Untersuchungsmethode schnell und einfach durchzuführen, jederzeit verfügbar, sowie kostengünstig und mit keinerlei Invasivität verbunden [Sarkar 2015; Guenter 2018].

Vor der Anwendung physikalischer Untersuchungsmethoden beschränkte sich die ärztliche Diagnostik jedoch viele Jahrhunderte auf lediglich äußere Erscheinungsmerkmale des Patienten. Erst im 18. Jahrhundert ebnete sich der Weg in die physikalische Diagnostik durch den Pionier Leopold Auenbrugger, der das Verfahren der Perkussion beschrieb und erforschte. Doch erst zu seinem Lebensende fand das Verfahren breite Anwendung [Koehler 2017]. Zwar finden sich schon bei Hippokrates Andeutungen auf die Perkussion sowie die Anweisung der direkten Auskultation, indem der Untersucher das Ohr auf den Brustkorb des Patienten legte, doch verlor die Idee zunächst weitgehend an Beachtung. Nur vereinzelt fand das Verfahren durch wenige Ärzte Anwendung [Dalmay et al. 1995; Goddemeier 2006].

Als René Théophile Hyacinthe Laennec (1781-1826) im Jahre 1816 bei einer jungen und korpulenten Patientin im Necker Hospital in Paris eine Herzerkrankung vermutete und deren Herzschlag auskultieren wollte, versuchte er die für Untersucher und Patient unangenehme direkte Auskultation zu umgehen. Er behalf sich daher mit einem einfachen zum Zylinder gedrehten Papierheft [Laennec 1819 übersetzt von Meissner 1832]. Die Idee entstammte aus der Beobachtung zweier Kinder, die sich durch das Kratzen an den Enden eines Holzstocks Nachrichten zukommen ließen [Dalmay et al. 1995]. Nach weiteren Versuchen optimierte er sein fortan genanntes Stethoskop zu einem 33cm langen und 3,5cm breiten Holzrohr mit trichterförmiger Erweiterung der am Patienten aufliegenden Seite [Bishop 1981; Koehler et al. 2004].

## 1 Einleitung

Als Schüler von Nicolas Corvisart (1755-1821), dem Leibarzt Napoleons, hatte Laennec die Bedeutung klinischer Untersuchung und pathologisch-anatomischen Denkens gelernt [Guenther 2018]. Im Jahre 1819 veröffentlichte Laennec sein Lehrbuch „De l’auscultation médiate ou traité du diagnostic des maladies des poumons et du coeur“, indem er nicht nur sein Stethoskop und diverse Auskultationsphänomene, sondern vielmehr auch seine pathologisch-anatomischen Studien über Herz- und Lungenerkrankungen beschrieb [Koehler 2017].

Nach der Veröffentlichung verbreiteten sich Laennecs Erkenntnisse umgehend und die von ihm beschriebene Praxis der indirekten Auskultation fand schnell breite Anwendung. Schon 1821 übersetzte John Forbes (1787 – 1861) Laennecs Werk „De l’auscultation médiate“ in die englische Sprache [Forbes 1821].

Ein weiterer entscheidender Schritt auf dem Weg der Auskultationslehre bestand in deren Weiterentwicklung in der neuen Wiener Schule zu Beginn des 19. Jahrhunderts. Durch den Fokus auf physikalische Diagnostik und pathologisch-anatomische Kennzeichen gelang es dem berühmten Klinikarzt Joseph Skoda (1805 – 1881) gemeinsam mit dem Pathologen Carl von Rokitansky (1804-1878) Geräuschphänomene mit deren physikalischen Eigenschaften genauer zu analysieren. 1839 erschien sein Werk „Abhandlung über Perkussion und Auskultation“, in dem er die Schallphänomene von Auskultation und Perkussion nicht mehr wie bisher üblich spezifischen Organen zuordnete, sondern sie anhand der physikalischen Akustik erläuterte [Koehler 2017].

In der anschließenden Entwicklung des Stethoskops folgten viele Versuche zur Verbesserung der Auskultation mit Veränderungen an Laennecs ursprünglich verwendetem Holzrohr mit diversen Zylindern und Hörrohren bis hin zum mono- und binauralen biegsamen Stethoskop [Koehler 2017].

Trotz allen Fortschritts in der Auskultationslehre bestand jedoch die entscheidende Limitation in der subjektiven Befundinterpretation durch den Untersucher. Eine objektive Beurteilung und Vergleichbarkeit war nicht möglich [Osmer 1966]. Bereits Ende des 19t. Jahrhunderts erfolgten daher Versuche, die Atem- und Herzgeräusche auf Wachswalzen zu übertragen und aufzuzeichnen. Somit gelang eine spätere Anhörung der Schallphänomene mit möglicher Analyse und Interpretation durch mehrere Untersucher [Koehler 2004].

## 1 Einleitung

Des Weiteren wurden auch visuelle Aufzeichnungen der akustischen Signale vorgenommen, indem eine schwingende Membran die Gaszufuhr einer Flamme und somit deren Höhe regulierte. Mithilfe eines fotografischen Films konnten so Rückschlüsse auf den Luftdruck der Schallquelle geschlossen werden [Decker 2013].

Im weiteren Verlauf der wissenschaftlichen Forschung gelang Anfang des 20. Jahrhunderts erstmals die Umwandlung von Herz- und Atemgeräuschen als Schallwellen in elektrische Impulse. Die ersten Kondensatormikrophone nutzte Bass im Jahre 1924 in Verbindung mit einem Oszillographen, um unterschiedliche Herz- und Atemgeräusche aufzuzeichnen und zu analysieren. Etwa zur gleichen Zeit führten 1923 Martini und Müller Versuche zum Bronchialatmen durch und erkannten die größeren Bronchien mit einem Durchmesser ab 4 mm als dessen Entstehungsort. Im Jahre 1925 erfanden Cabot und Dodge ein Verfahren zur Analyse der verschiedenen Frequenzen von Herz- und Lungengeräuschen. Dazu gebrauchten sie ein elektronisches Stethoskop mit einer Art Filterfunktion zur Differenzierung unterschiedlicher Frequenzen, die sie mitunter als grob und fein klassifizierten. Als Reaktion auf die erstmalige Nutzung von Mikrofonen folgte zunächst eine große Menge an Untersuchungen und Veröffentlichungen, deren weiterer Durchbruch jedoch aufgrund von begrenzten Speicherkapazitäten wieder abebbte [Reinke 2005; Decker 2013].

Eine neue Epoche in der Forschung um Auskultationsbefunde brach schließlich mit der Entwicklung von Computertechnik an, mit deren Hilfe große Speicherkapazitäten und schnelle Auswertungen von thorakalen Geräuschphänomenen möglich wurden. Deren Beginn ist mit Paul Forgacs verbunden, er führte neben vielen Studien zum klassischen Stethoskop auch Experimente mit Tonbandgeräten, Oszillographen, Mikrofonen und Verstärkern durch [Decker 2013]. Sein 1978 veröffentlichtes Hauptwerk „Lung sounds“ gilt noch heute als Grundlage für das moderne Verständnis, sowie die systematische Analyse und Einteilung von Lungengeräuschen [Earis 1992]. Trotz der zeitgleichen Entwicklung computergestützter bildgebender Diagnostik, die das elektrische Stethoskop wieder etwas in den Hintergrund rücken ließ, hob Forgacs den Nutzen auch computergestützter Auskultation hervor. Damit gelingt beispielsweise auch die Beurteilung von Herz- und Atemgeräuschen außerhalb der menschlich wahrnehmbaren Frequenzen, bei fehlender Invasivität [Guenter 2018].

Durch die von Forgacs initiierten Studien und die mit der Computertechnik immer schneller werdende Rechenleistung hält die Erforschung und Entwicklung der elektronischen

Auskultation seit den 80er Jahren fortwährend an. In interdisziplinärer Zusammenarbeit ermöglichen Kliniker und Physiologen zusammen mit Physikern und Ingenieuren immer präzisere Analysen von Geräuschphänomenen in der Bioakustik. Atem- und Atemnebengeräusche können in Frequenz, Dauer und Amplitude immer trennschärfer registriert und untersucht werden, und somit die akustischen Auswirkungen pathologischer Veränderungen des Lungengewebes immer besser und früher wahrgenommen werden [Gavriely et al. 1994]. Das Verfahren der akustischen Langzeitregistrierung mit automatischen und objektiven Diagnosemethoden bietet als nicht-invasives Verfahren daher ein enormes Potential [Bohadana et al. 2014; Bettencourt et al 1994; Charbonneau et al. 1983].

### **1.2.2 KLASSIFIKATION DER ATEMNEBENGERÄUSCHE**

Noch heute besteht im klinischen Alltag oftmals eine uneinheitliche und teils verwirrende Verwendung der Begriffe und Definitionen von Atem- und Atemnebengeräuschen. Eine große Breite an unterschiedlichen Beschreibungen der akustischen Befunde sowie deren Unschärfe bei der Übersetzung in eine andere Sprache führte lange Zeit zu Unstimmigkeiten [Pasterkamp et al 1987; Wilkins et al 1984; Wilkins et al. 1990]. Auch René Laennec fiel es schwerer, die Geräuschphänomene zu beschreiben als einfach nur zu unterscheiden. Zwar veröffentlichte er mit seinem Hauptwerk zur Auskultation erstmals auch eine systematische Klassifikation der Atemgeräusche, diese wurde jedoch von verschiedenen Untersuchern unterschiedlich gedeutet und fand keine breite einheitliche Verwendung [Robertson und Coope 1957; Loudon und Murphy 1984]. Für die wissenschaftliche Forschung ist ein einheitlicher Gebrauch der Begrifflichkeiten jedoch unerlässlich. Im Zuge der unzähligen Veröffentlichungen zur technischen Auskultation mit schlechter Vergleichbarkeit entwickelte die International Lung Sound Association (ILSA) daher als Reaktion eine internationale Nomenklatur auskultatorischer Befunde. Im Jahre 1985 stellte sie einen einheitlichen Standard zur einfachen Terminologie von Auskultationsbefunden in mehreren Sprachen vor, die sich an den Empfehlungen der American Thoracic Society (ATS) und des American College of Chest Physicians (ACCP) orientierte [Cugell 1987; Mikami et al. 1987]. Zudem veröffentlichte die European Respiratory Society (ERS) im Jahre 2000 das von der EU geförderte Arbeitspapier „Computerized Respiratory Sound Analysis (CORSA)“, in dem sie Empfehlungen zur Terminologie rund um die Begrifflichkeiten speziell auch der digitalen Auskultation herausgab [Sovijärvi et al. 2000, Mussell 1992].

## 1 Einleitung

Wie bereits angeführt, ist trotz aller Bemühungen die einheitliche Verwendung der korrekten Nomenklatur im klinischen Alltag oftmals noch immer inadäquat [Pasterkamp et al. 2016]. Beispielsweise wird sogar von Pulmologen noch immer vom “Vesikulären Atemgeräusch” gesprochen, und auch die aktuellen Lehrbücher gebrauchen oftmals diesen irreführenden Begriff, der auf einer fälschlichen physiologischen Annahme beruht [Guenther 2018].

Bei der Auskultation der Lunge wird gemäß ILSA-Nomenklatur zwischen den Atemgeräuschen einerseits und den Atemnebengeräuschen andererseits differenziert. Weiter können das Atemgeräusch in die Qualitäten normal, verstärkt und abgeschwächt unterteilt werden. Bei den pulmonalen Atemnebengeräuschen, die fast immer auf eine Pathologie hinweisen, unterscheidet man zwischen kontinuierlichen und diskontinuierlichen Nebengeräuschen. Die kontinuierlichen Nebengeräusche schließen Pfeifen/Giemen (wheezing) und Brummen (rhonchus) mit ein, zu den diskontinuierlichen Nebengeräuschen zählen die fein- und grobblasigen Rasselgeräusche (fine/coarse crackles). Die Abgrenzung der Atemnebengeräusche zum Atemgeräusch ist von besonderer Bedeutung, da deren Auftreten fast ausschließlich pathologisch ist [Decker 2013].

### **Atemgeräusche**

Der physiologische Atemzyklus beinhaltet die In- und Expirationsphase. Die Inspiration ist in Ruhe als aktiver Vorgang, die Expiration als überwiegend passiver Vorgang aufzufassen. Der fälschlicherweise noch oft gebrauchte Begriff des Vesikuläratmen geht auf Laennec zurück, der die ursprüngliche Vorstellung besaß, das Atemgeräusch entstände durch das Entfalten und Entblähen der Alveolen in der Peripherie. Konträr dazu kommt nach aktuellem Kenntnisstand das über dem Thorax auskultierbare normale Atemgeräusch durch eine Fortleitung aus den zentralen, größeren Bronchien zustande. Die plötzliche Richtungsänderung des Luftstroms bei In- und Expiration führt zu Turbulenzen in den oberen Atemwegen der ersten drei bis vier Generationen, deren Geräusch über die Luft und das Lungengewebe bis in die Peripherie weitergeleitet wird [Pasterkamp et al 1997]. Aufgrund des nach distal immer weiter zunehmenden Gesamtdurchmessers der Atemwege und der damit einhergehenden Abnahme der Flussgeschwindigkeit entstehen ab der 16ten Generation der Lungenaufteilungen ausschließlich laminare Strömungen, die ebenso wie die Diffusion in den Alveolen geräuschlos stattfinden [Decker 2013]. Auf dem Weg der Weiterleitung agiert das Lungengewebe wie eine Art Tiefpassfilter, so dass

## 1 Einleitung

es zu einem verstärkten Verlust höherer Frequenzen kommt. Tracheale Atemgeräusche können so noch Frequenzen bis über 2000 Hz erreichen. Das normale Atemgeräusch über dem Thorax beinhaltet jedoch unter Beachtung regionaler Unterschiede vornehmlich ein Frequenzspektrum zwischen 50 bis 500 Hz mit einem Maximum bei 100 Hz [Gavriely et al. 1981; Gavriely et al. 1995]. Eine Verdichtung des Lungengewebes, wie es bei einem pneumonischen Infiltrat auftritt, führt zu einer verbesserten Schalleitung mit Überleitung auch höherer Frequenzen. Über dem Thorax lässt sich somit ein verstärktes Atemgeräusch auskultieren, das auch als Bronchialatmen bezeichnet wird. Konträr dazu kommt es durch eine Dichteminderung des Lungengewebes, beispielsweise bei einem Emphysem mit vermehrter Luftansammlung, zu einer herabgesetzten Schalleitung und Verminderung der Grenzfrequenz. Das auskultatorische Korrelat präsentiert sich in einem abgeschwächten Atemgeräusch [Fischer und Gross 2017].

### **Kontinuierliche Atemnebengeräusche - Wheezing**

Die kontinuierlichen differenzieren sich von den diskontinuierlichen Atemnebengeräuschen durch ihr deutlich längeres Andauern und besitzen einen musikalischen, klingenden Charakter.

Wheezing tritt unter den kontinuierlichen Nebengeräuschen am häufigsten auf und ist durch eine Hauptfrequenz von 100 bis 2000 Hz sowie eine Ereignisdauer von mehr als 100ms charakterisiert. Dominieren nur einzelne bis wenige Frequenzen, spricht man vom monophonen Wheezing, von dem sich das polyphone Wheezing durch das Auftreten vieler unterschiedlicher Frequenzen mit einer Vielfalt an Grundtönen differenziert. Klinisch ist Wheezing als Zeichen für eine Obstruktion zu werten und geht immer mit einer Atemflusslimitation einher, wobei nicht jede Atemflusslimitation Wheezing verursacht [Battegay 2012; Gavriely et al 1984; Waring et al 1985; Grotberg et al 1989].

Zur Entstehung werden periodische Schwingungen des Bronchialsekrets und der kollabierenden Bronchialwände diskutiert [Meslier et al 1995; Nagasaka 2012]. Von zentraler Bedeutung in der Ausbildung von Wheezing ist zudem das Gesetz von Venturi und Bernoulli. Eine Verengung der Bronchien führt zu einer Zunahme des Luftstroms und geht mit einem Druckabfall einher. Es resultiert ein kurzzeitiger Verschluss des Bronchus, so dass es zu einer kurzen Unterbrechung des Luftstroms mit einem Druckanstieg kommt. Die Stenose öffnet sich wieder und der Zyklus beginnt erneut. Die schnelle Abfolge von Druckschwankungen versetzt die Bronchialwand in Schwingungen, so dass ein



## 1 Einleitung

klingendes Geräusch entsteht.

Die Vibration steifen Gewebes mit wenig Masse führt zu hohen, die Schwingung großer und schlaffer Bronchus- und Sekretmasse zu eher tiefen Frequenzen. Lumen und Länge der Bronchien besitzen dabei keinen Einfluss [Fischer und Gross 2017; Gross et al. 2007; Forgacs 1967].

Generalisiert auftretendes polyphones Wheezing präsentiert sich typischerweise bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen, chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale, kann sich aber beispielsweise auch bei einer Linksherzinsuffizienz als Asthma cardiale manifestieren. Eine Vielzahl an Studien konnte dabei die Abhängigkeit des Auftretens von Wheezing vom Grad der bronchialen Obstruktion aufzeigen [Gross et al. 2009; Marini et al. 1979; Shim und Williams 1983; Baughman und Loudon 1984].

Das vom Wheezing zum Teil schwierig abgrenzbare Brummen enthält relativ niedrige Frequenzen unter 200 Hz und tritt bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen häufiger auf als bei Asthma bronchiale. Vermehrtes Bronchialsekret mit reduziertem Abtransport durch das geschädigte Flimmerepithel führt zur Verlegung größerer Atemwege mit zähem Schleim [Koehler 2017].

### **Diskontinuierliche Atemnebengeräusche**

Als diskontinuierliche Atemnebengeräusche grenzen sich grob- und feinblasige Rasselgeräusche mit einer Dauer unter 20 ms von den kontinuierlichen Nebengeräuschen ab [Pirila 1995]. Sie können sich bei diversen Pathologien der Lunge wie Pneumonien, Bronchiektasien, Lungenfibrose oder kardialer Dekompensation präsentieren, wobei die zeitliche Zuordnung zum Atemzyklus bereits erste Rückschlüsse auf die Ätiologie schließen lässt.

Zur Differenzierung etablierten Murphy und Mitarbeiter den Parameter der Gesamtdauer der ersten beiden Schwingungen (2CD, two-cycle duration). Feinblasige Rasselgeräusche besitzen eine 2CD von unter 10 ms, während grobblasige Rasselgeräusche eine 2CD von über 10 ms aufweisen [Murphy et al. 1977]. Des Weiteren ertönen letztere eher tieffrequent und laut im Gegensatz zu den eher leiser und in höherer Tonlage charakterisierten feinblasigen Rasselgeräuschen.

## 1 Einleitung

Der komplexe Entstehungsmechanismus scheint noch nicht vollständig verstanden, wobei man die feinblasigen Rasselgeräusche auf druckbedingte plötzliche Öffnungen kleinster Atemwege zurückführt und bei den grobblasigen Rasselgeräuschen Sekretretentionen in größeren Atemwegen mit zum Teil ähnlichem Mechanismus diskutiert [Sarkar et al. 2015].

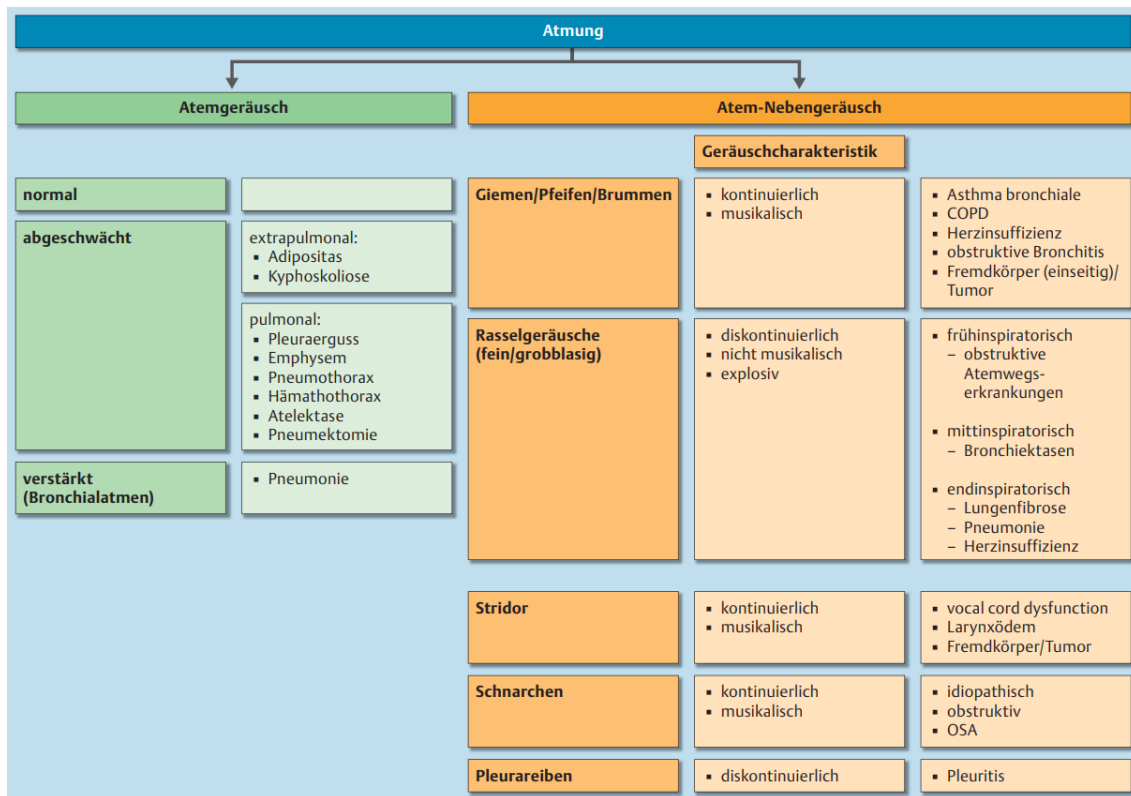
### **Extrapulmonale Atemnebengeräusche - Schnarchen**

Schnarchen zählt zu den extrapulmonalen Atemnebengeräuschen und entsteht durch abnormale Vibrationen der Weichteilwände vor allem des Velopharynx. Während des Schlafes kommt es zu einer Muskelentspannung und einem Zurückfallen der Zunge, das zu einer Verengung der oberen Atemwege führt. Der daraus resultierende Anstieg der Atemflussgeschwindigkeit führt wiederum zu einer Zunahme an turbulenter Strömung [Koehler 2017]. Schnarchen präsentiert sich typischerweise als tieffrequentes Atemnebengeräusch mit einem vorherrschenden Frequenzspektrum von 30 bis 250 Hz. Für das Auftreten ist die Inspiration charakteristisch, Schnarchen kann sich jedoch auch während der Expiration ausbilden [Sovijarvi et al 2000]. Schnarchen an sich ist nicht krankhaft, es ist jedoch häufig mit dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom assoziiert. In Bezug auf diese Arbeit bestand die Bedeutung des Schnarchgeräuschs in der korrekten Abgrenzung zum Wheezing, das sich für den ungeübten Untersucher manchmal als herausfordernd darstellen kann.

Neben dem Schnarch-Geräusch zählt auch der Stridor sowie das Pleurareiben zu den extrapulmonalen Atemnebengeräuschen. Beide sind für diese Arbeit jedoch von untergeordneter Relevanz.

Abbildung 4 gibt eine Übersicht der Atem- und Atemnebengeräusche mit deren Geräuschcharakteristik und typischen Erkrankung.

## 1 Einleitung



**Abbildung 4:** Einteilung der Atem- und Atemnebergeräusche [Koehler et al. 2016].

## Husten

Husten zählt nicht zu den Atemnebergeräuschen, sondern wird als physiologischer Reflex definiert. Er lässt sich als Sicherheitsmechanismus beschreiben, der zusammen mit der mukoziliären Clearance entscheidend als Schutz des Respirationstrakts vor Staub, Schmutz und anderen Fremdstoffen und Noxen agiert [Bösch 2014].

Husten zählt zu den häufigsten Beschwerden, die zur ärztlichen Vorstellung führen und reduziert unabhängig der Ätiologie maßgeblich die individuelle Lebensqualität [French et al. 1998; Kelsall 2008]. Die differenzialdiagnostische Abklärung ist von zentraler Bedeutung, da für chronischen Husten als Erstmanifestation auch schon im Kindesalter schwere und ernstzunehmende Erkrankungen ursächlich sein können [Zacharasiewicz 2017].

Der Hustenreflex als motorisches Ereignis lässt sich in drei Phasen unterteilen. Zu Beginn erfolgt innerhalb des Respirationstrakts bis zu den Segmentbronchien die Reizung neuraler afferenter Fasern. Allerdings existieren zudem Husten-Rezeptoren in Pharynx, Ösophagus und Pleura, so dass auch extrapulmonale Ursachen in Betracht kommen können

## 1 Einleitung

[Guenter 2018]. Als Folge der Reizung resultiert die tiefe und schnelle Inspiration, so dass die Phase auch als Inspirationsphase deklariert wird.

In der unmittelbar anschließenden Kompressionsphase wird nach dem Schluss der Glottis mit Hilfe der intraabdominalen und -thorakalen Muskulatur ein Druck bis zu 300 mmHg gegen die Glottis aufgebaut.

In Folge dessen öffnet sich während der Expirationsphase die Glottis plötzlich und es kommt zu einem schnellen Luftstrom entlang des Druckgradienten aus dem unteren in den oberen Respirationstrakt. Sekret, Schmutz und sonstige Fremdstoffe können dabei mitgerissen und die Atemwege somit gereinigt werden. Die Effektivität der Reinigung ist dabei abhängig vom inspiratorischem Füllungsvolumen und der entstehenden hohen Flussgeschwindigkeit [Morice 2002; Widdicombe 1995].

Analog dem dreiphasigen Entstehungsmechanismus des Hustenreflexes präsentiert sich dessen charakteristisches Geräuschphänomen. Sowohl Inspirations- und Expirationphase sind durch ein lautes Atemgeräusch gekennzeichnet, während sich das Aufschlagen der Glottis als ein „Knack-Geräusch“ äußert. In der weiteren Ausgestaltung des typischen Hustengeräusches kommt der gesamte Kehlkopfbereich, die Mundhöhle sowie die Nasennebenhöhlen zum Tragen [Koch 2012; Korpas et al. 1996]. Das typische Husten-Geräusch kann sich daher sehr vielgestaltig präsentieren und umfasst ein Frequenzspektrum von 50 bis 3000 Hz mit einem Maximum bei meist 300 bis 700 Hz. Anhand der Dauer, sowie den jeweils vorherrschenden Frequenzanteilen können manchmal Rückschlüsse auf die Pathogenese gezogen werden und das Geschlecht des Patienten bestimmt werden. Eine zuverlässige Diagnose nur anhand des Hustengeräusches gelingt allerdings laut Smith und Mitarbeitern entgegen manch früheren Annahmen bisher nur selten [Smith et al. 2006; Murata et al. 1998; Thorpe et al. 1992; Toop et al. 1989].

Trotz dessen gilt die Sound-Analyse noch immer als vielversprechend und besitzt großes Forschungspotential. So entwickelten Imran und Mitarbeiter erst kürzlich im Zuge der Covid-19 Pandemie eine App, die durch die Aufnahme des Hustengeräusches in Verbindung mit anamnestischen Informationen mit Hilfe einer KI zwischen Covid- und Non-Covid-Husten differenzieren kann [Imran et al. 2020].

### **1.3 FRAGESTELLUNG**

Die optimale medikamentöse Therapie und Einstellung von Asthma Patienten ist für die Vermeidung von Exazerbationen sowie einer Verschlechterung der Lungenfunktion von entscheidender Bedeutung und richtet sich direkt nach dem Kontrollstatus der Erkrankung. Doch trotz des mittlerweile umfangreichen Diagnosespektrums zeigen diverse große Studien die enorme Diskrepanz zwischen der subjektiven und tatsächlichen Asthmakontrolle bei einem Großteil der Patienten auf [Fletcher und Hiles 2013]. Ein entscheidendes Kriterium der Asthmakontrolle besteht in der Symptomfreiheit während des Schlafes [GINA 2021]. Mit dem LEOSound-Monitor (Kapitel 2.3.1) besteht seit wenigen Jahren die Möglichkeit der akustischen Langzeitregistrierung von Atem- und Atemnebengeräuschen. Insbesondere während des Schlafes besteht somit ein kliniktaugliches Verfahren zur objektiven Evaluation von respiratorischen Symptomen wie Husten und Wheezing.

In dieser Arbeit wurden 55 nach Lungenfunktion voruntersuchte Patienten mit Asthma bronchiale im Verlauf neu untersucht. Dabei erfolgte die Kontrolle der klinischen Symptomatik wie Husten und Wheezing während des Schlafes mit Hilfe des LEOSound Systems.

Die Beantwortung folgender Fragen stand hierbei im Vordergrund:

1. Wie häufig werden respiratorische Symptome wie Husten und Wheezing bei den Patienten während des Schlafes registriert?
2. Ist die Auswertung der Lungenfunktion prädiktiv für die im Verlauf durchgeführte klinische Untersuchung der akustischen Langzeitregistrierung?

## **2 PROBANDEN UND METHODE**

### **2.1 PATIENTENKOLLEKTIV**

Das Studienkollektiv setzt sich aus insgesamt 55 Patienten im Alter von 20 bis 67 Jahren zusammen. Die Rekrutierung erfolgte als Subgruppe aus einem schon bestehenden Patientenkollektiv einer vorherigen, aber noch nicht publizierten Studie. Im Zuge dessen erfolgte die Erhebung der Lungenfunktions-Daten. Als Einschlusskriterium galt die Diagnose eines Asthma bronchiale, sowie ein Alter zwischen 18 und 70 Jahren. Patienten mit akut bestehenden respiratorischen Infekten oder schweren chronischen Infektionskrankheiten wie Tuberkulose wurden von der Studie ausgeschlossen. Des Weiteren erfolgte eine Begrenzung bezüglich des Nikotinabusus auf maximal 10 Packyears.

### **2.2 ERHOBENE DATEN**

#### **2.2.1 MEDIKATION**

Die Studienteilnehmer wurden neben der Erhebung von anthropometrischen Daten und einer ausführlichen generellen Anamnese insbesondere zu ihrer Medikation befragt. Dabei erfolgte neben der Erfassung weiterer anderer Medikamente vor allem die Anamnese der Basis- und Bedarfsmedikation zur Asthmatherapie.

#### **2.2.2 LUNGENFUNKTION**

Alle Patienten wurden bezüglich ihrer Lungenfunktion zu einem Zeitpunkt 0 mittels Spirometrie und Ganzkörperplethysmographie untersucht. Dabei wurde auf ein repräsentatives Messergebnis im Sinne der aus dem Jahre 2005 veröffentlichten Qualitätskriterien der American Thoracic Society und European Respiratory Society geachtet [Miller et al. 2005].

Als grundlegender statischer Funktionsparameter, der bei der Messung erfasst wurde, lässt sich zunächst die Vitalkapazität VC nennen, die auch für die Berechnung weiterer Parameter relevant ist. Sie ergibt sich aus der Differenz der Volumina zwischen maximaler Inspiration und Expiration. Im klinischen Alltag erfolgt meist die Bestimmung der inspiratorischen VC (IVC). Dazu wird zunächst vollständig ausgeatmet, worauf die maximale Einatmung folgt. Die IVC ist bei korrekter Messung identisch der expiratorischen

VC. Zur besseren Vergleichbarkeit werden Sollwertformeln und Perzentilen verwendet, die beispielsweise Kriterien wie Körpergröße, Alter und Geschlecht berücksichtigen. Die Global Lung Initiative (GLI) veröffentlichte dazu 2012 spirometrische Referenzwerte, die auf qualitätskontrollierten Messungen basieren und dazu insgesamt 74.187 gesunde Probanden im Alter von 3-95 Jahren aus unterschiedlichen Ländern untersuchten [Quanjer et al. 2012].

Weiterhin erfolgte die Bestimmung dynamischer Funktionsparameter, die vom zeitlichen Verlauf des Atemmanövers abhängig sind. Dazu atmet der Patient maximal tief ein, um anschließend möglichst schnell und forciert vollständig auszuatmen. Das forciert ausgeatmete Volumen der ersten Sekunde gilt dabei als die Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>), dessen Verhältnis zur Vitalkapazität als Tiffenau-Index. Er kann zur Beurteilung einer zentralen Obstruktion herangezogen werden.

Die maximale Strömung bei 50% noch auszuatmender Vitalkapazität wird als maximal expiratorischer Fluss bei 50% der VC bezeichnet (MEF50). Die MEF50 gilt als Hinweis auf eine Obstruktion vor allem der kleinen Atemwege in der Peripherie [Ulmer et al. 2003].

Mithilfe der Ganzkörperplethysmographie wurde außerdem die spezifische Resistance (sR tot), also der Atemwegswiderstand ermittelt, der ebenso für eine zentrale Obstruktion spricht.

Es erfolgte eine Klassifikation des Studienkollektivs in drei Gruppen anhand der Obstruktions-Parameter Tiffenau-Index, sR tot [%] und MEF50 [%] in Anlehnung an etablierte Grenzwerte der Klinik für Pulmologie des Universitätsklinikums Marburg. Wenn sich die Werte für alle drei Parameter im Normbereich befanden, wurde keine Obstruktion angenommen. Eine nur periphere Obstruktion wurde mit einem lediglich erniedrigten Messergebnis für MEF50 [%] bei physiologischen sR tot [%] und MEF50 [%] Werten klassifiziert. Eine Einteilung als zentrale (und somit auch periphere) Obstruktion ergab sich aus einem pathologisch erniedrigten Tiffenau-Index und/oder erhöhten sR tot [%] -Wert, unabhängig des MEF50 [%]. Tabelle 3 gibt einen Überblick der Einteilung.

	<b>Keine Obstruktion</b>	<b>Periphere Obstruktion</b>	<b>Zentrale Obstruktion</b>
<b>Tiffenau-Index</b>	n	n	↓ <i>oder</i>
<b>sR tot [%]</b>	n	n	↑
<b>MEF50 [%]</b>	n	↓	-

**Table 3:** Klassifikation des Studienkollektivs in drei Gruppen anhand der Obstruktion.

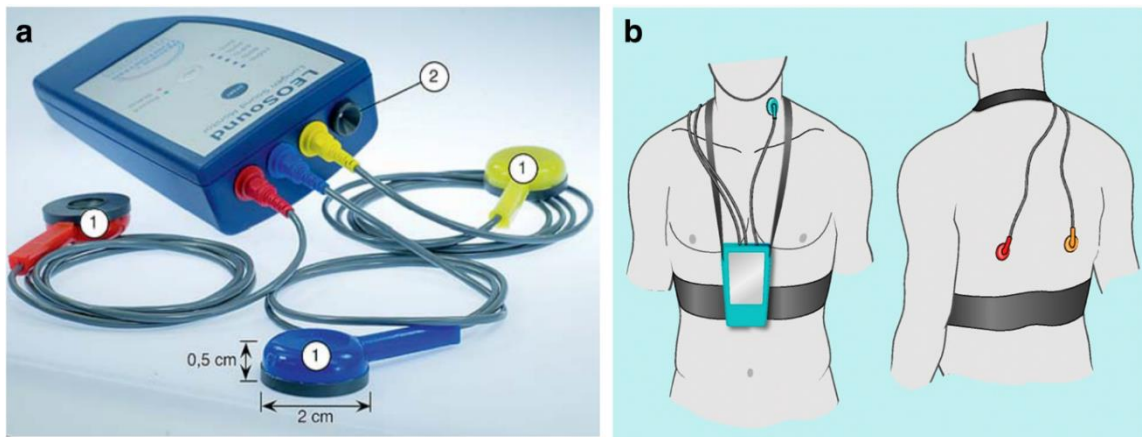
*n* = normwertig, ↑ = erhöht, ↓ = erniedrigt.

## 2.3 LEOSOUND

### 2.3.1 LEOSOUND MONITOR

Die akustische Langzeitregistrierung der Atem- und Atemnebengeräusche erfolgte mit dem Diagnosesystem LEOSound, ein neu zugelassenes Medizinprodukt der Firma Löwenstein Medical Innovation. Der LEOSound-Monitor besteht neben dem Rekorder aus drei hochoempfindlichen auf Lungengeräusche exakt abgestimmten Oberflächen-Mikrofonen, die jeweils über dem rechten und linken basalen Lungenflügel, sowie über der Trachea mit Hilfe von Klebepads angebracht werden. Abbildung 5 gibt einen Überblick über die Trageweise. Die genaue Position wird dabei vom Untersucher per klassischer Auskultation ermittelt. Die flache und weiche Gestaltung der Mikrophone ermöglicht eine komfortable und bequeme Liegeposition auch in Rückenlage. Des Weiteren befindet sich ein viertes Mikrophon direkt an dem Rekorder, um Außengeräusche zu registrieren. Die Atem- und Atemnebengeräusche werden mit einer Abtastrate von 5.512 Hz kontinuierlich erfasst und auf einer SD-Card gespeichert. In der Gesamtschau lässt das System somit nicht nur eine Differenzierung zwischen Atem- und Atemnebengeräuschen der oberen und unteren Atemwege zu, sondern kann auch zwischen Umgebungs- bzw. Störgeräuschen und der bioakustischen Registrierung unterscheiden. Über ein Kabel sind die Mikrophone mit dem Rekorder verbunden, der mit einem Lithium-Akku betrieben wird. Durch die daraus resultierende geringe Größe kann der Monitor ähnlich einem Langzeit-EKG während der gesamten Messung am Körper bequem getragen werden. Über die gängige Stromversorgung wird der Monitor mit Hilfe einer Dockingstation wieder aufgeladen [Weißflog 2017].

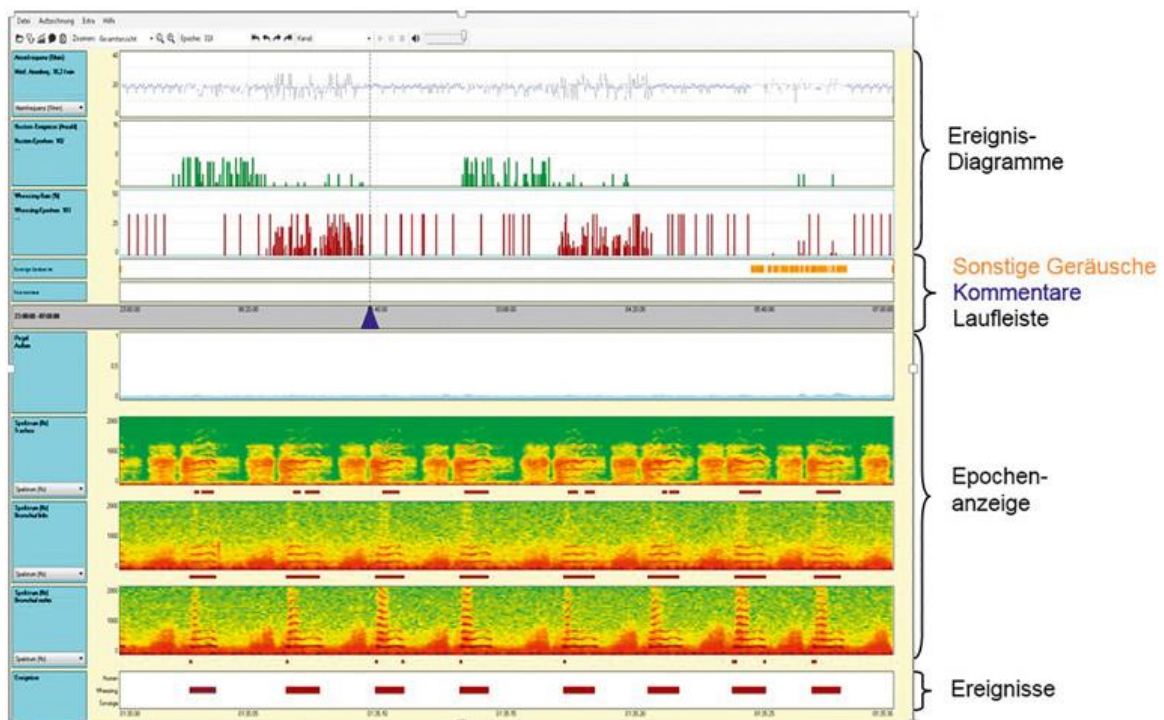




**Abbildung 5:** (a) Der LEOSound Rekorder mit drei Körpermikrofonen sowie einem Außenmikrofon und (b) die schematische Darstellung der Trageweise des LEOSound [Koehler et al. 2014].

### 2.3.2 LEOSOUND ANALYZER

Neben dem LEOSound-Monitor besteht der wesentliche Teil des Systems in der entsprechenden Software LEOSound Analyzer. Der Rekorder wird über ein High-Speed-USB-Kabel mit dem Computer verbunden, so dass Messdaten in ca. 15 Minuten übertragen werden können. Der LEOSound-Monitor wird vor der Messung vom Untersucher programmiert, sodass jede Aufzeichnung dem Patienten eindeutig zugeordnet, sowie Start- und Endpunkt der Messung festgelegt werden können. Die Aufzeichnung wird von der Software automatisch ausgewertet und dem Untersucher übersichtlich präsentiert. Dabei werden insbesondere Husten, Wheezing und Schnarchen registriert und farbkodiert auf einen Blick dargestellt. Des Weiteren erlaubt die Software dem Untersucher eine individuelle auditive und visuelle Analyse der Ereignisse. Abbildung 6 gibt einen Überblick über die Benutzeroberfläche der Software. Das Haupt-Anwendungsfeld ist in die zwei grundsätzlichen Bereiche Ereignisdiagramme und Epochenanzeige unterteilt. Im Ereignisdiagramm werden die Atemfrequenz (blau), die registrierten Husten-Ereignisse (grün) und die Wheezing-Rate (rot) der gesamten Messung angezeigt. Die Epochenanzeige präsentiert eine einzeln markierte Epoche mit farbkodiertem Frequenzspektrum der Atem- und Atemnebengeräusche [Weißflog 2017].



**Abbildung 6:** *Hauptanwendungsfeld des LEOSound Analyzer: Die Ereignis-Diagramme zeigen die Husten-Ereignisse (Grün) und Wheezing-Rate (Rot) der gesamten Messung. Die Epochenanzeige lässt eine detaillierte Darstellung der registrierten Ereignisse in der aktuell markierten Epoche zu. Über die zweidimensionale Achse mit zusätzlicher Farbkodierung aller drei Mikrophone lassen sich die Geräusche visualisieren. Zusätzlich besteht die Möglichkeit der Echtzeit-Wiedergabe der Mikrophone. [Weißflög 2017].*

### 2.3.3 LSA RATE

Ergänzend zum eigentlichen LEOSound Analyzer erfolgte eine Auswertung der Messungen mit Hilfe der neuen Zusatz-Software LSA Rate. Anders als beim LEOSound Analyzer, der das Löschen falsch positiv registrierter Ereignisse zwar zulässt, bei dem aber keine falsch negativen Ereignisse hinzugefügt werden können, erlaubt LSA Rate dem Untersucher eine noch umfangreichere Bearbeitung der Aufzeichnung. Das Programm wurde zur Ergänzung des LEOSound Analyzers entwickelt und speziell darauf abgestimmt, so dass eine Bearbeitung der Messdateien mit den beiden Softwareprogrammen reibungslos durchführbar ist. Der gesamte Datensatz der Studienteilnehmer wurde somit vom gleichen Untersucher ein weiteres Mal analysiert, indem die registrierte Atemfrequenz bereinigt und nicht registrierte Husten- und Wheezing-Ereignisse hinzugefügt wurden.

### **2.3.4 ABLAUF DER LEOSOUND-MESSUNG**

Die akustische Langzeitregistrierung mit dem LEOSound Monitor erfolgte 9 bis 26 Monate nach der Lungenfunktionsuntersuchung. Die Asthma-Medikation hat sich in dieser Zeit nicht verändert. Nach einem telefonischen Erstkontakt mit den Patienten fand bei Einverständnis ein vereinbartes Treffen im häuslichen Umfeld statt. Dabei wurden mögliche offen verbliebene Fragen detailreich erläutert und alle Studienteilnehmer noch einmal über die Thematik, den Messablauf und die darauffolgende Auswertung in einem ausführlichen Gespräch aufgeklärt. Alle Studienteilnehmer bestätigten schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung. Anschließend erfolgten die Auskultation und die Anbringung des LEOSound-Monitors am Patienten. Nach der Messung konnten am nächsten Morgen die Mikrophone des LEOSound-Monitors problemlos durch die Patienten selbst entfernt werden, und der Rekorder wurde schließlich von dem Untersucher wieder abgeholt.

### **2.4 STATISTIK**

Es erfolgte eine statistische Analyse mit Hilfe des Software-Programms IBM SPSS Statistics Version 25 (IBM GmbH) und Microsoft Office Excel 2013. Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von Herrn Dipl. Psych. Werner Cassel (Schlaf Labor, UKGM Marburg) durchgeführt. Dabei fand ein ausführliches Vorgespräch über die Patienten und Methode der klinischen Studie statt, und es bestand ein reger Austausch während des Prozesses der statistischen Auswertung.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde der gesamte Datensatz auf Normalverteilung geprüft. Für alle Daten, die sich nicht als normalverteilt herausstellten, wurden nichtparametrische Tests sowohl zur deskriptiven Auswertung, als auch zur Inferenzstatistik gebraucht. Bei den Husten- und Wheezing-Variablen zeigte sich keine Normalverteilung, so dass eine Bestimmung des Medians mit Minimum und Maximum erfolgte. Bei normalverteilten Parametern wie Alter und Gewicht fand zudem die Berechnung des Mittelwerts und Standardabweichung ( $MW \pm SA$ ) statt. Mit Hilfe von Graphiken und Häufigkeitstabellen erfolgte eine Veranschaulichung des Datensatzes.

Der Kruskal-Wallis-Test wurde zum Vergleich der drei Obstruktions-Gruppen verwendet. Eine statistische Signifikanz galt ab einem p-Wert von  $\leq 0.05$ .

Zum Vergleich der Patienten mit und ohne Wheezing und Husten wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt.

### 3 ERGEBNISSE

#### 3.1 PATIENTENKOLLEKTIV

Das Studienkollektiv von insgesamt 55 Patienten setzte sich aus 37 (67,3%) weiblichen und 18 (32,7%) männlichen Patienten zusammen. Das Alter reichte von 20 bis 67 Jahren mit einem Mittelwert von  $41 \pm 13,7$  Jahren. Im Durchschnitt betrug der BMI  $26,5 \text{ kg/m}^2 \pm 6,1$ . Die weiteren anthropometrischen Daten sind aus Tabelle 4 ersichtlich.

	<b>n/N oder MW <math>\pm</math> SA</b>	<b>Min - Max</b>
Geschlecht [% weiblich]	37/55 (67.3)	
Alter [Jahre]	$41.0 \pm 13.7$	20 – 67
Gewicht [kg]	$78.9 \pm 21.2$	51 – 136
Größe [cm]	$172 \pm 12$	154 – 200
BMI [ $\text{kg/m}^2$ ]	$26.5 \pm 6.1$	17.4 – 47.1
Rauchstatus [PY]	$1.8 \pm 3.2$	0 - 10

**Tabelle 4:** Anthropometrische Daten des Studienkollektivs.

Die meisten Patienten erhielten in ihrer Asthma-Medikation ein Basis-Glukokortikosteroid in der Kombination mit einem langwirksamen b2-Sympathomimetikum. Außerdem nahmen 7 Studienteilnehmer den Leukotrienrezeptor-Antagonisten Montelukast ein, während jeweils 3 Patienten mit dem Antikörper Omalizumab und der Kombination aus Mepolizumab/Benralizumab therapiert wurden. Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Medikation im Studienkollektivs.

<b>Medikation</b>	<b>n/N (%)</b>
ICS/LABA	37/55 (67,3)
ICS solo	7/55 (12,7)
LAMA	8/55 (14,5)
SABA	39/55 (70,9)
SAMA	4/55 (7,3)
Omalizumab	3/55 (5,5)
Montelukast	7/55 (12,7)
Mepolizumab/Benralizumab	3/55 (5,5)

**Tabelle 5:** Asthma-Medikation im Studienkollektiv.

### 3.2 LUNGENFUNKTION

Bei der Auswertung der Lungenfunktion zeigte sich ein mittlerer Wert des Tiffenau-Index [%] von  $69,5 \pm 12,3$ . Der Durchschnitt des mittleren expiratorischen Flow MEF50 [%] lag bei  $57,3 \pm 25,0$ . Die Messung der spezifischen Resistance SR tot [%] ergab einen Mittelwert von  $171,6 \pm 149,9$ . Die Ergebnisse der Lungenfunktion sind in der Tabelle 6 dargestellt.

<b>Lungenfunktionsparameter</b>	<b>MW <math>\pm</math> SA</b>	<b>Min - Max</b>
VC max abs. [l]	$4,1 \pm 1,3$	0,8 – 8,0
VC max [%]	$100,4 \pm 15,6$	57,0 – 133,2
FEV1 [l]	$2,9 \pm 1,0$	0,7 – 5,8
FEV1 [%]	$85,4 \pm 21,0$	29,3 – 120,2
Tiff. [%] (FEV1/VC max)	$69,5 \pm 12,3$	42,0 – 96,1
MEF50 [l/s]	$2,7 \pm 1,3$	0,4 – 5,1
MEF50 [%]	$57,3 \pm 25,0$	9,6 – 106,8
SR tot abs [kPa*s]	$1,7 \pm 1,4$	0,5 – 8,1
SR tot [%]	$171,6 \pm 149,9$	53,4 – 839,9

**Tabelle 6:** Messwerte der Lungenfunktionsuntersuchung.

### 3.3 LEOSOUND

#### 3.3.1 WHEEZING

Bei insgesamt 8 Patienten trat während des Schlafes relevantes Wheezing auf, das von dem LEOSound-Monitor registriert wurde. Der Median der Wheezingdauer betrug dabei  $9 \frac{1}{2}$  min, während die kürzeste Wheezingdauer bei 4 min und die längste bei  $30 \frac{1}{2}$  min lag. Im Vergleich der beiden Studiengruppen (Wheezing – kein Wheezing) zeigt sich ein signifikant erhöhter sR tot [%] mit einem Median von 195,8 in der Wheezing-Gruppe im Vergleich zu einem Median von 124,6 in der Non-Wheezing-Gruppe. Des Weiteren fallen in der Wheezing-Gruppe erniedrigte Parameter bezüglich des Tiffenau-Index sowie des mittleren expiratorischen Flow MEF50 [%] im Vergleich zu der Non-Wheezing-Gruppe auf, auch wenn sich dort keine statistische Signifikanz ergibt. Tabelle 7 gibt einen Überblick über den Vergleich der beiden Patientengruppen.

### 3 Ergebnisse

	Kein Wheezing (n=47)		Wheezing (n=8)		
	Median	Min – Max	Median	Min – Max	p-Wert
<b>Patientenkollektiv</b>					
Alter [Jahre]	37	20 – 67	54	38 – 67	<b>0,01</b>
Größe [cm]	171	154 – 200	164	156 – 182	0,25
Gewicht [kg]	76	51 – 136	75	55 – 135	0,94
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	24,9	17,4 – 47,1	25,1	22,0 – 40,8	0,38
Packyears	0	0 – 10	0,5	0 – 8	0,58
<b>Lungenfunktionsparameter</b>					
VC max abs. [l]	4,1	0,8 – 8,0	3,4	1,7 – 4,8	0,053
VC max [%]	99,8	68,3 – 133,2	98,0	57,0 – 130,4	0,79
FEV1 [l]	3,1	1,1 – 5,8	2,1	0,7 – 3,1	<b>0,01</b>
FEV1 [%]	89,3	36,8 – 120,2	79,9	29,3 – 118,3	0,40
Tiff. [FEV1%/VC max]	72,6	42,0 – 96,1	67,4	42,7 – 76,7	0,10
MEF50 [l/s]	2,6	0,4 – 5,1	1,6	0,4 – 3,3	<b>0,01</b>
MEF50 [%]	57,5	9,9 – 106,8	42,7	9,6 – 80,8	0,053
SR tot abs. [kPa*s]	1,3	0,5 – 4,0	1,9	0,6 – 8,1	<b>0,03</b>
SR tot [%]	124,6	53,4 – 415,7	195,8	58,8 – 839,9	<b>0,02</b>
<b>LEOSound-Monitor</b>					
	Perzentile 25/50/75	Min. – Max.	Perzentile 25/50/75	Min. – Max.	
Hustenepochen /h	0,0/0,1/0,4	0 – 1,8	0/0,3/3,0	0 – 4,8	0,25
Absolute Hustenanzahl	0/1/7	0 – 63	0/3/105	0 – 175	0,33
Abs. Hustenanzahl/h	0,0/0,1/0,9	0 – 7,9	0/0,4/13,1	0 – 34,4	0,33
Wheezing-Phasen	0/0/0	0 – 0	1,3/2,0/3,8	1,0 – 5,0	-
Wheezing-Epochen /h	0/0/0	0 – 0	1,6/2,4/6,7	1,0 – 7,4	-
Wheezingdauer [min]	0/0/0	0 – 0	6,3/9,5/26,6	4,0 – 30,5	-
Wheezingdauer [%]	0/0/0	0 – 0	1,5/2,4/6,2	0,9 – 8,1	-

**Tabelle 7:** Vergleich der Kollektive „Kein Wheezing“ und „Wheezing“. Statistisch signifikante p-Werte in Rot.

### 3 Ergebnisse

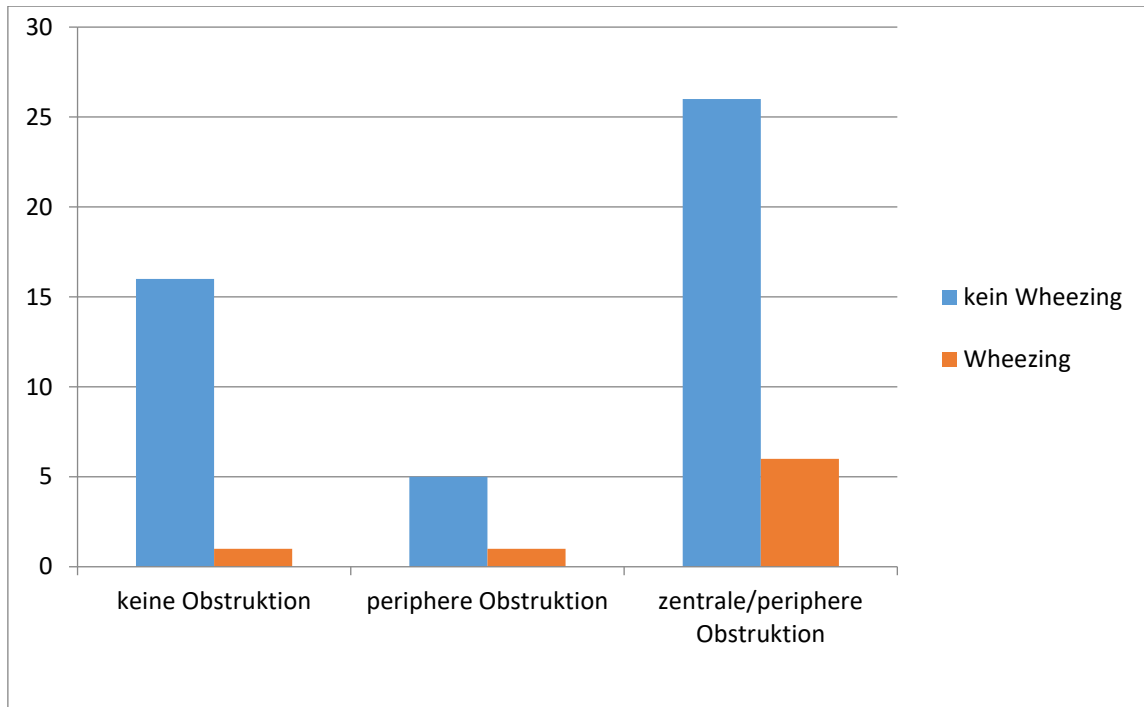
Tabelle 8 stellt die Korrelation der Lungenfunktionsparameter mit den Wheezingereignissen dar. Während der Tiffenau-Index keine statistisch signifikante Korrelation zeigt, geht ein niedriger MEF50 [%] Wert mit einer erhöhten Wheezingdauer einher. Des Weiteren korreliert ein erhöhter sR tot [%] in der Lungenfunktionsdiagnostik mit einer erhöhten Wheezingdauer während des Schlafes.

LUFU	Wheezingdauer [%]	Maximale Wheezingrate [%]	Wheezingphasen
VC max [%]	-0,065 (0,640)	-0,047 (0,731)	-0,071 (0,606)
FEV 1	-0,370 (0,005)	-0,361 (0,007)	-0,378 (0,004)
FEV 1 [%]	-0,146 (0,287)	-0,125 (0,365)	-0,151 (0,273)
Tiff.	-0,245 (0,071)	-0,228 (0,094)	-0,247 (0,069)
MEF 50 [%]	-0,281 (0,038)	-0,261 (0,055)	-0,287 (0,034)
SR tot. abs.	0,313 (0,020)	0,284 (0,036)	0,315 (0,019)
SR tot. [%]	0,337 (0,012)	0,310 (0,021)	0,339 (0,011)

**Tabelle 8:** Korrelation der Ergebnisse aus der Lungenfunktionsanalyse mit den Wheezingereignissen. Statistisch signifikante p-Werte in Rot.

Von den insgesamt 8 Patienten mit Wheezing finden sich 6 in der Gruppe mit zentraler/peripherer Obstruktion wieder, während die Gruppen mit keiner und peripherer Obstruktion jeweils nur einen Patienten mit Wheezing aufweisen. Die Relation von Wheezing-Patienten zur Non-Wheezing Patienten ist somit in der Gruppe mit zentraler/peripherer Obstruktion deutlich erhöht, auch wenn die Differenz statistisch nicht als signifikant nachgewiesen werden kann. Abbildung 7 zeigt die Verteilung der Wheezing-Patienten bezüglich der Obstruktion.

### 3 Ergebnisse



**Abbildung 7:** Verteilung der Wheezing-Patienten auf die Obstruktionsgruppen. Patienten ohne Obstruktion weisen kaum Wheezing auf. Die Relation von Wheezing in der Gruppe zentraler/peripherer Obstruktion ist erhöht.

#### 3.3.2 HUSTEN

Bei 30 (54,5 %) Patienten wurde während des Schlafes Husten registriert. Der Median der absoluten Hustenanzahl pro Stunde lag in dieser Gruppe bei 0,9 mit einem Maximum von 34,4. Die Patientengruppe mit Husten wies außerdem einen statistisch signifikanten Unterschied bezüglich des spezifischen Atemwegswiderstands auf. Lag der Median der sR tot in der Gruppe ohne Husten bei 119,4 %, betrug er in der Patientengruppe mit Husten 143,5 %. Ein Überblick gibt die Tabelle 9.



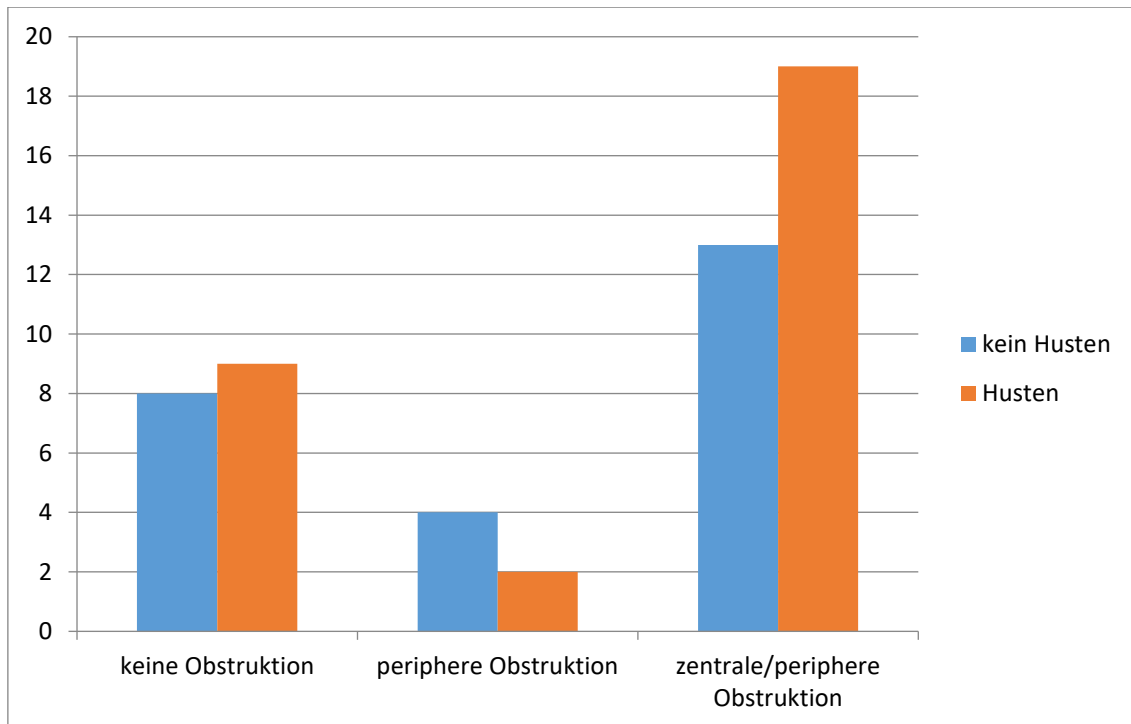
### 3 Ergebnisse

	Kein Husten (n=25)		Husten (n=30)		p-Wert
	Median	Min – Max	Median	Min – Max	
<b>Patientenkollektiv</b>					
Alter	33	23 – 63	46	20 – 67	0,06
Größe	170	154 – 200	172	156 – 196	0,85
Gewicht	78	54 – 136	76	51 – 131	0,83
BMI	25,7	19,1 – 47,1	24,5	17,4 – 40,2	0,77
Pack years	0	0 - 10	0,5	0 – 10	0,38
<b>Lungenfunktionsparameter</b>					
VC max abs. [l]	4,2	2,9 – 8,0	3,9	0,8 – 6,9	0,44
VC max [%]	102,6	75,7 – 133,2	98,5	57,0 – 125,8	0,45
FEV1 [l]	3,1	1,2 – 5,8	2,8	0,7 – 4,3	0,31
FEV1 [%]	93,0	42,9 – 120,2	87,3	29,3 – 114,7	0,14
Tiff. [FEV1%/VC max]	73,0	42,0 – 96,1	69,5	42,7 – 86,6	0,20
MEF50 [l/s]	2,8	0,4 – 5,1	2,3	0,4 – 5,1	0,09
MEF50 [%]	66,8	9,9 – 102,6	50,4	9,6 – 106,8	0,07
SR tot abs. [kPa*s]	1,2	0,5 – 4,1	1,4	0,6 – 8,1	0,03
SR tot [%]	119,4	53,4 – 415,7	143,5	58,8 – 839,9	0,046
<b>LEOSound-Monitor</b>					
	Perzentile 25/50/75	Min. – Max.	Perzentile 25/50/75	Min. – Max.	
Husteneperioden /h	0/0/0	0 – 0	0,1/0,4/0,8	0,1 – 4,8	-
Absolute Hustenanzahl	0/0/0	0 – 0	2,0/7,0/17,5	1 – 275	-
Abs. Hustenanzahl/h	0/0/0	0 – 0	0,3/0,9/2,2	0,1 – 34,4	-
Wheezing-Phasen	0/0/0	0 – 3	0/0/0	0 – 5	0,59
Wheezing-Epochen /h	0/0/0	0 – 7,6	0/0/0	0 – 7,3	0,66
Wheezingdauer [min]	0/0/0	0 – 30,5	0/0/0	0 – 29,0	0,66
Wheezingdauer [%]	0/0/0	0 – 8,1	0/0/0	0 – 6,5	0,68

**Tabelle 9:** Vergleich der Kollektive „Kein Husten“ und „Husten“. Statistisch signifikante p-Werte in Rot.

### 3 Ergebnisse

Im Gegensatz zur Auswertung der Patienten mit Wheezing, lässt sich kein Zusammenhang der Patienten mit Husten zu deren Obstruktion anhand der Lungenfunktion erkennen. Abbildung 8 zeigt die Verteilung in den unterschiedlichen Gruppen.



**Abbildung 8:** Verteilung der Patienten mit Husten auf die Obstruktionsgruppen. Es lässt sich kein Zusammenhang zwischen Lungenfunktionsanalyse/Obstruktion und Husten erkennen.

## **4 DISKUSSION**

In dieser Arbeit erfolgte mit Hilfe der akustischen Langzeitregistrierung bei 55 Patienten mit Asthma bronchiale eine Verlaufsuntersuchung hinsichtlich der klinischen Symptomatik während des Schlafes. Dabei konnte bei 30 Patienten Husten und bei 8 Patienten Wheezing festgestellt werden.

Beachtet man die zuvor durchgeführte Lungenfunktionsuntersuchung, so lässt sich kein Zusammenhang mit den registrierten Hustenereignissen feststellen. In Hinblick auf die Wheezing-Ereignisse finden sich allerdings 6 der 8 Patienten mit nächtlich auftretendem Wheezing in der Gruppe mit zentraler/peripherer Obstruktion. Die Relation der Wheezing-Patienten in dieser Gruppe ist somit im Vergleich zu den anderen Gruppen erhöht, auch wenn kein statistisch signifikanter Unterschied besteht. Des Weiteren fand sich bei einem Patienten Wheezing, obwohl in dessen vorheriger Lungenfunktionsuntersuchung keinerlei Obstruktion festgestellt werden konnte.

### **4.1 METHODE**

Diese klinische Studie umfasst mit 55 Probanden ein eher kleines Patientenkollektiv und sollte somit im Sinne einer Pilotstudie verstanden werden.

Das Patientenalter wurde auf 20 bis 60 Jahre begrenzt, um eine zu große Divergenz zu vermeiden. Weiterhin erfolgte bei Bestehen respiratorischer Infekte oder schwerer chronischer Infektionskrankheiten der Ausschluss aus der Studie. Negative Effekte auf den Status der Asthmaerkrankung, die darin begründet liegen können, sollten somit vermieden werden. Ebenso wurden nur Probanden mit einem Nikotinabusus bis maximal 10 Packyears eingeschlossen.

Die akustische Langzeitregistrierung von Atem- und Atemnebengeräuschen erfolgte über eine Nacht. Krönig und Mitarbeiter führten in ihrer ähnlichen Studie mit COPD-Patienten eine Untersuchung in zwei aufeinander folgenden Nächten durch [Krönig et al 2017]. Um die Teilnahmebereitschaft an der Studie zu fördern, wurde die Messdauer jedoch auf eine Nacht begrenzt.

## 4.2 ERGEBNISSE

Asthma bronchiale wird durch eine Vielzahl an Faktoren verursacht und manifestiert sich sehr heterogen, so dass sich Patienten klinisch sehr unterschiedlich präsentieren können. Zu der charakteristischen Symptomatik zählen Husten, Wheezing, Luftnot, Brustenge und Asthma-Anfälle [GINA 2021]. Zudem zeigen Patienten mit Asthma bronchiale oftmals respiratorische Symptome während des nächtlichen Schlafes mit einer Häufung in den frühen Morgenstunden [Greenberg und Cohen 2012; Smolensky und Martin 1999]. Die optimale Asthmatherapie zielt auf eine Symptombefreiheit während des Tages sowie der Nacht ab, so dass in den Nationalen Versorgungs-Leitlinien für Asthma in der Diagnostik vor allem die Bedeutung der Klinik hervorgehoben wird [Nationale Versorgungs-Leitlinie Asthma 2018].

Patienten mit Asthma bronchiale besitzen oft die Auffassung, ihre Symptome gut zu kontrollieren. Es existiert allerdings bis dato kein verlässliches Verfahren, eine objektive Beurteilung der respiratorischen Symptomatik zu garantieren, so dass die Kontrolle nächtlicher Symptome während des Schlafes überschätzt wird. So veröffentlichten im Jahre 2017 Ding und Small ihre multinationale Untersuchung zu 1115 Patienten (von im Mittel 38,4 Jahren), deren Asthma bronchiale in Hinblick auf die Asthmakontrolle als mild klassifiziert wurden. Über 40% des Studienkollektivs berichteten jedoch über eine Symptomatik während des Schlafes [Ding und Small 2017]. Die große Dunkelziffer an nächtlichen Wheezing-Ereignissen lässt sich nur erahnen. Mit Hilfe der akustischen Langzeitregistrierung von Atem- und Atemnebenengeräuschen lässt sich jedoch das Wheezing objektiv bewerten, das normalerweise nur durch eine klassische Auskultation nachweisbar ist. Als Bestätigung berichteten auch Fletcher und Hiles über die bei 1083 Probanden festgestellte massive Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung der Asthmakontrolle und der tatsächlichen klinischen Symptomatik in der Realität [Fletcher und Hiles 2013].

Die national und international etablierte Einteilung des Asthmakontrollgrads basiert unter anderem maßgeblich auf der klinischen Symptomatik während des Tages und der Nacht. Nichtsdestotrotz gestaltet sich die Beurteilung als herausfordernd, da Patienten respiratorische Symptome während des Schlafes oftmals nicht bewusst wahrnehmen. Es ist daher kaum verwunderlich, dass groß angelegte Studien der letzten 15 Jahre über viele verschiedene Länder hinweg zuverlässige Daten präsentieren, die eine höchst unbefriedigende Asthmakontrolle und Therapie aufzeigen. Der Mangel an objektiven Verfahren zur Beurteilung respiratorischer Symptome während des Schlafes könnte hier einen Teil des

Erklärungsansatzes bieten [Caminati et al. 2014; Caminati et al. 2017; Chapman et al. 2017].

Der Kontrollgrad zeigt sich bei Patienten mit Asthma bronchiale immer noch als unbefriedigend, obwohl sehr wirksame Medikamente zur Verfügung stehen. Die hier exemplarisch angeführten Untersuchungen wie die AIRE- oder REALISE-Studie weisen auf die Realität der Kontrolle und Therapie bei Asthma bronchiale hin. So berichteten Rabe und Mitarbeiter schon im Jahre 2000 in ihrer AIRE-Studie, dass etwa 80% der Befragten ihren Asthmakontrollgrad als gut bewerteten, während diese Einschätzung durch eine objektive Überprüfung jedoch nur bei ca. 20% verifiziert werden konnte [Rabe et al. 2000].

Analog dazu veröffentlichten Price und Mitarbeiter im Jahre 2014 ihre REALISE-Studie, in der sie mehr als 8000 Patienten mit Asthma bronchiale aus insgesamt elf europäischen Ländern über ihren Asthmakontrollstatus befragten. Dabei fand sich bei 45% der Patienten ein unkontrolliertes Asthma. 44% der Patienten berichteten sogar über mindestens eine Asthma-Exazerbation im letzten Jahr, die somit die Behandlung mit oralen Glukokortikosteroiden nach sich zog. Bei 12% der Patienten war außerdem eine stationäre Behandlung von Nöten. Ein kontrolliertes Asthma bestand also lediglich bei etwa 35% der Patienten. Trotz dessen bewerteten ähnlich wie bei Rabe und Mitarbeitern mehr als 80% der befragten Patienten ihr Asthma als gut kontrolliert.

Price und Mitarbeiter konnten also mit einem diagnostizierten kontrollierten Asthma in 35 statt 20% der Probanden im Vergleich zur AIRE-Studie einen leichten Fortschritt deklarieren, die bestehende Notwendigkeit einer drastischen Verbesserung bleibt jedoch offensichtlich [Price et al. 2014].

Des Weiteren wiesen Olaguibel und Mitarbeiter in ihrer Studie aus dem Jahre 2012 darauf hin, dass mit Hilfe des etablierten Asthma Control Tests die Einschätzung eines unkontrollierten Asthma bronchiale unabhängig der Erkrankungsschwere erfolgen kann. Sie schlossen in ihrer Studie eine Gruppe von 1363 Patienten mit stabilem Asthma bronchiale ein, von denen nur 13,6% der Probanden mit einem kontrollierten Asthmastatus bewertet wurden. 34,2% der Patienten wiesen ein teilweise kontrolliertes Asthma auf, während 52,3% der Patienten ein unkontrolliertes Asthma bronchiale aufzeigten [Olaguibel et al. 2012].

Braghiroli und Mitarbeiter wiesen zudem erst kürzlich auf den Mangel in der Forschung über die akustische Langzeitregistrierung respiratorischer Symptome hin. Sie betonten die Bedeutung deren klinisch etablierter Verbreitung, um eine noch adäquatere medikamentöse Therapie zu erreichen. Die zirkadiane Rhythmik führt zu einer Verschlechterung von respiratorischen Symptomen während des nächtlichen Schlafes. Als Ursache gelten hier neben der Position in Rückenlage unter anderem auch physiologische Veränderungen wie die vagale Stimulation mit einer Erhöhung des Atemwegswiderstands als Folge. Braghiroli und Mitarbeiter heben daher die besondere Bedeutung neuer digitaler Möglichkeiten hervor, mittels objektiver Langzeitbeurteilungen respiratorischer Symptome wie Husten und Wheezing therapeutische Strategien zu optimieren [Braghiroli et al. 2020].

Des Weiteren führen auch Morice und Mitarbeiter in ihren Leitlinien die Notwendigkeit einer objektiven Evaluation respiratorischer Symptome wie Husten und Wheezing an [Morice et al. 2007]. Bisher erfolgt die Bewertung der respiratorischen Symptomatik im Grunde allein durch subjektive Einschätzung. Es wurden zwar einzelne Herangehensweisen, wie die manuelle Zählung von Husten- oder Wheezing-Ereignissen erprobt, eine große Anzahl an Patienten stellt dieses Vorgehen jedoch als untauglich dar. Eine automatische Bewertung respiratorischer Symptome erscheint daher unumgänglich [Banasiak 2016].

Als Resultat befinden sich tatsächlich bereits einzelne Husten-Rekorder in klinischer Anwendung. Die Erforschung und technische Entwicklung der letzten Jahre hat die objektive Registrierung von Husten-Ereignissen ermöglicht, so dass diese für die weite Verbreitung im klinischen Alltag bereitstehen [Spinou und Birring 2014]. Trotzdem existiert noch kein etabliertes Verfahren zur Registrierung auch von Wheezing.

Wheezing zählt zu den kontinuierlichen Atemnebengeräuschen, das immer mit einer Atemflusslimitation einhergeht und durch Obstruktion der Atemwege bedingt ist [Grotberg und Gavriely 1989; Gavriely et al 1984]. Es gilt als Hinweis auf einen unkontrollierten Asthmagrad, so dass die automatische Registrierung und Beurteilung von Husten und Asthma klinisch tätigen Ärzten eine wichtige Hilfe sein kann. So finden sie Unterstützung in der Diagnosefindung und Behandlung akuter und chronischer Lungenerkrankungen

wie akute Bronchitis, Asthma und COPD [Guenter et al. 2018; Fischer et al. 2018; Koehler et al. 2019].

Diese Arbeit fokussierte sich ausschließlich auf erwachsene Patienten ab einem Alter von 20 Jahren. Nichtsdestotrotz erwarten wir vor allem für Kinder einen noch größeren Einfluss durch objektive Registrierung respiratorischer Symptome wie Husten und Wheezing. So zeigten diverse Studien der letzten Jahre bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma eine erhebliche Leistungsminderung während des Tages im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen auf [Nilsson et al 2018; Lozier et al. 2018; Desager et al. 2005; Diette et al. 2000]. Als Begründung für die beeinträchtigte Leistungsfähigkeit kann die reduzierte Schlafqualität angeführt werden, die durch die klinische Symptomatik des Asthmas während der Nacht hervorgerufen wird [Banasiak 2016, Khan et al. 2014].

Insbesondere bei Kindern und Jugendlichen offenbaren sich Anamnese und Berichte der respiratorischen Symptome oftmals als ungenau oder nicht verwertbar, so dass die objektive Beurteilung der vor allem nächtlichen klinischen Symptomatik wie Husten und Wheezing hier von großem Belang ist. Neben dem bisherigen Diagnosespektrum bietet die akustische Langzeitregistrierung von Atem- und Atemnebengeräuschen somit eine bedeutende Ergänzung. Infolgedessen kann die objektive Bewertung respiratorischer Symptome wie Husten und Wheezing die Therapie bei Kindern und Jugendlichen mit Asthma bronchiale deutlich optimieren und deren Gesundheit steigern.

### **4.3 LIMITATIONEN**

Asthma bronchiale weist eine große Vielfalt und Heterogenität in der klinischen Symptomatik auf, so dass sich respiratorische Symptome nicht nur saisonal, sondern auch von einer Nacht zur anderen unterscheiden können. Die Registrierung von Atem- und Atemnebengeräuschen der Patienten in nur einer Nacht stellt somit eine Limitation dar. Dennoch erweist sich die Beurteilung von auch nur einer Nacht schon als bedeutend, da bei einigen Patienten respiratorische Symptome registriert wurden.

Analog dazu besteht in Bezug auf die Lungenfunktionsuntersuchung die klare Limitation in dem zeitlichen Abstand von Lungenfunktionsuntersuchung und Verlaufsuntersuchung mittels akustischer Langzeitanalyse. Auch wenn sich die Behandlungen der Patienten in der Zwischenzeit nicht verändert hatten, ist eine Verbesserung oder Verschlechterung der

Erkrankung bei weitem nicht auszuschließen. Zudem wird die Aussagekraft der Lungenfunktionsuntersuchung diskutiert, da sie sehr von der Mitarbeit des Patienten abhängig ist und sich die Verwendung von Grenz- und Normwerten als problematisch erweist [Lopes 2019]. Dennoch lässt sich in dieser Arbeit, wie bereits dargestellt, eine nachvollziehbare Tendenz beobachten, dass Patienten mit schwerer Obstruktion in der Lungenfunktionsuntersuchung auch vermehrt nächtliche Wheezing-Ereignisse während des Schlafes aufzeigen. Weitere Studien könnten den Zusammenhang und prädiktiven Charakter der Lungenfunktionsuntersuchung noch näher erörtern, indem die akustische Langzeitregistrierung von Atem- und Atemnebengeräuschen unmittelbar nach der Lungenfunktionsuntersuchung erfolgt.

Des Weiteren lässt sich über die Aussagekraft der Arbeit aufgrund des begrenzten Patientenkollektivs von 55 Probanden diskutieren. Eine größere Anzahl an Patienten könnte die Relevanz der Studie verstärken. 2018 führten Guenter und Mitarbeiter ihre sehr ähnlich konzipierte Untersuchung mit 40 Asthmapatienten durch, in der jedoch nur bei zwei Probanden Wheezing detektiert wurde und somit lediglich Fallbeschreibungen erfolgten [Guenter et al. 2018]. In dieser Studie konnte jedoch durch statistische Berechnung mit teilweise signifikanten Ergebnissen die berechnete klinische Anwendung zumindest als Tendenz belegt werden. Auch hier sollten weitere Studien mit noch größeren Patientenzahlen folgen, um die Aussagekraft im Feld der akustischen Langzeitregistrierung zu erhöhen.

### **4.4 FAZIT UND AUSBLICK**

Respiratorische Symptome wie Husten und Wheezing haben einen unmittelbar störenden Einfluss auf die Schlafqualität bei Patienten mit Asthma bronchiale. Infolgedessen erscheinen objektive Verfahren zur Langzeitregistrierung und Bewertung von respiratorischen Symptomen als sinnvoll. Patienten nehmen die klinische Symptomatik während des Schlafes oftmals nicht wahr und können ihren Asthmakontrollstatus somit nicht adäquat einschätzen. Die akustische Langzeitregistrierung und deren Analyse bietet somit die Möglichkeit, die Beurteilung und folglich auch die Behandlung an die respiratorischen Symptome anzupassen und zu optimieren, um somit eine wesentliche klinische Besserung zu bewirken.

Des Weiteren lag der Fokus dieser Arbeit auf Erwachsenen, obwohl die objektive Beurteilung respiratorischer Symptome eine noch größere Bedeutung für die Gesundheit von



#### 4 Diskussion

Kindern haben könnte. Denn insbesondere Kleinkinder sind noch weniger als ältere Patienten in der Lage ihre klinische Symptomatik korrekt wahrzunehmen und zu berichten. Weiterführende Studien, die Kinder in ihr Kollektiv einschließen, könnten diesen Zusammenhang erörtern. Zudem könnte durch schlafmedizinische Forschung der Einfluss von Schlafgewohnheiten von Patienten mit und ohne Wheezing auf die Leistungsfähigkeit und Produktivität während des Tages verdeutlicht werden.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

### Einleitung

Die von der *Global Initiative for Asthma* definierten Kriterien für Asthmakontrolle beinhalten Fragen über Symptome während des Tags und der Nacht, Einschränkung der Tagesaktivitäten, Bedarf an Notfallmedikamenten und die Zufriedenheit des Patienten. Patienten mit nächtlichen Symptomen wie Wheezing und Husten leiden oft unter verminderter Schlafqualität und beeinträchtigter Tagesperformance. Der Mangel an adäquaten Methoden für ein standardisiertes und objektives Monitoring respiratorischer Symptome führt zu Schwierigkeiten in der Asthma-Therapie. In dieser Arbeit wird ein neues Verfahren zur akustischen Langzeitregistrierung von Wheezing und Husten während des Schlafes präsentiert und eingesetzt, um eine Verlaufsuntersuchung bei Patienten mit Asthma bronchiale durchzuführen.

### Methode

Bei 55 Patienten wurden respiratorische Symptome wie Wheezing und Husten mit Hilfe des LEOSound-Monitor für eine Nacht im häuslichen Umfeld registriert. Zuvor erfolgte eine Lungenfunktionsmessung der Patienten. Anhand der gemessenen Obstruktions-Parameter erfolgte eine Klassifizierung des Studienkollektivs in drei Gruppen mit keiner Obstruktion, einer nur peripheren Obstruktion, sowie einer zentralen und peripheren Obstruktion. Die Ergebnisse der akustischen Langzeitregistrierung wurden innerhalb der drei Gruppen verglichen.

Das Studienkollektiv setzte sich aus 37 weiblichen und 18 männlichen Patienten mit einem mittleren Alter von 41 Jahren und einem durchschnittlichen BMI von 27 kg/m<sup>2</sup> zusammen. Die Mehrheit der Patienten waren mit einer ICS/LABA Kombination eingestellt und nahmen ein SABA als Notfallmedikament ein.

### Ergebnisse

Bei insgesamt 17 der 55 Studienteilnehmer (30,9 %) ergab sich kein Hinweis auf eine Obstruktion in der Lungenfunktionsanalyse, während 38 Patienten (69,1 %) Zeichen der peripheren und/oder zusätzlich zentralen Obstruktion aufwiesen.

Bei 8 Patienten (14,5 %) wurde während des Schlafes mit Hilfe des LEOSound-Monitor

relevantes Wheezing registriert. Der Median der Wheezingdauer betrug dabei 9 ½ min, während die kürzeste Wheezingdauer bei 4 min und die längste bei 30 ½ min lag. Einzelne Obstruktions-Parameter der Lungenfunktionsanalyse ergaben eine Korrelation mit den Wheezing-Ereignissen. 6 der 8 Patienten mit Wheezing fanden sich in der Gruppe mit zentraler/peripherer Obstruktion wieder. Trotz fehlender Hinweise auf eine Obstruktion in der Lungenfunktionsanalyse wurde jedoch bei 1 Patienten ebenso nächtliches Wheezing registriert.

Bei insgesamt 30 Patienten (54,5 %) trat während des Schlafes Husten auf. Im Gegensatz zur Auswertung der Patienten mit Wheezing ergab sich hier kein erkennbarer Zusammenhang der Patienten mit Husten zu deren Obstruktion anhand der Lungenfunktionsmessung.

### **Fazit**

Respiratorische Symptome wie Husten und Wheezing besitzen einen unmittelbar störenden Einfluss auf die Schlafqualität bei Patienten mit Asthma bronchiale. Wheezing wird dabei als klinisches Zeichen für eine Lungenobstruktion gewertet und weist auf ein unkontrolliertes Asthma bronchiale hin. Patienten nehmen die klinische Symptomatik während des Schlafes jedoch oftmals nicht wahr und können ihren Asthmakontrollstatus nicht adäquat einschätzen. Der LEOSound erweist sich somit als nützliches Instrument, um eine objektive Erfassung und Evaluation respiratorischer Symptome wie Wheezing und Husten zu ermöglichen. Eine in der Lungenfunktionsanalyse gemessene Lungenobstruktion kann sich in der akustischen Langzeitregistrierung widerspiegeln, die sich somit zur Verlaufsuntersuchung als hilfreich erweist. In der klinischen Praxis kann sich daraus eine deutliche Optimierung der Asthma-Therapie unter Anpassung der Behandlung an die respiratorischen Symptome ergeben.

## **Abstract**

### **Introduction**

The *Global Initiative for Asthma* (GINA)-defined criteria for asthma control include questions about daytime symptoms, limitation of activity, nocturnal symptoms, need for reliever treatment and patients' satisfaction. Patients with nocturnal symptoms like wheezing and cough often suffer from lower sleep quality and impaired daytime performance. The lack of an appropriate method for standardized and objective monitoring of respiratory symptoms leads to difficulties in asthma management. In this study, a new method for automated wheeze and cough detection during sleep is presented and used to reexamine patients with bronchial asthma.

### **Methods**

Respiratory symptoms like wheezing and cough were recorded with the LEOSound-Monitor for one night in 55 asthmatic patients in their individual domestic setting. Before, these patients' lung function was evaluated. By their scaled obstructive parameters they were classified into 3 groups with no obstruction, only peripheral obstruction and central plus peripheral obstruction. The results of the acoustic long-term monitoring were contrasted with the three groups. The study consisted of 37 women and 18 men, with a mean age of 41 years, and a mean BMI of 27 kg/m<sup>2</sup>. Most of the patients had been taking an ICS/LABA combination and would resort to a SABA as their rescue medication.

### **Results**

17 of the 55 asthma patients (30,9 %) showed no sign of obstruction in the lung function evaluation, whereas 38 patients (69,1 %) a peripheral and/or central obstruction presented.

During sleep, wheezing was found in 8 patients (14.5%) with the LEOSound-Monitor. The median of the wheezing duration was 9 ½ min with a minimum of 4 min and a maximum of 30 ½ min. Several obstruction-parameters of lung function showed a correlation with wheezing events. 6 of the 8 patients with wheezing were classified in the group with central/peripheral obstruction. Even though lung function showed no sign of obstruction, in 1 patient wheezing at night was also registered.

During sleep, cough was detected in 30 patients (54.5 %). Contrary to the evaluation of wheezing, patients with cough were not related to the obstruction in lung function in evidence.

### **Conclusion**

Respiratory symptoms like cough and wheezing directly affect the sleep quality in a negative way in patients with asthma bronchiale. Wheezing is seen as a clinical sign of lung obstruction and indicates a non-controlled asthma. However, patients are mostly unaware of their clinical symptoms during sleep and are not able to estimate their asthmatic status in an adequate way. LEOSound proved to be a useful tool in providing an objective evaluation of respiratory symptoms like coughing and wheezing. Lung obstruction, defined by lung function analysis may be reflected in acoustic long-term monitoring, which therefore turns out to be helpful in examination of the disease process. In clinical practice, this may allow a profound improvement in asthma therapy by adjusting the treatment to respiratory symptoms.

## 6 LITERATURVERZEICHNIS

- Banasiak NC. 2016. *Understanding the relationship between asthma and sleep in the pediatric population*. Journal of Pediatric Health Care 30 (6):546–50.
- Barbeler D. 2018. *Asthma cigarettes: The original puffer*. <https://www.australianpharmacist.com.au/the-original-puffer-2/> (17.01.2022).
- Battegay E. 2012. *Siegenthalers Differenzialdiagnose*. 20. Auflage. Stuttgart, New York: Thieme Verlag.
- Baughman RP, Loudon RG. 1984. *Quantitation of wheezing in acute asthma*. Chest 86(5): 718-22.
- Bel EH. 2004. *Clinical phenotypes of asthma*. Current opinion in pulmonary medicine 10(1): 44-50.
- Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, Bradding P, Wardlaw AJ, Pavord ID. 2007. *Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma*. Thorax 62(12): 1043–1049.
- Bettencourt P, Bono E, Spiegelman D, Hertzmark E, Murphy R. 1994. *Clinical utility of chest auscultation in common pulmonary diseases*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 150(5 Pt 1): 1291-1297.
- Bishop PJ. 1981. *Reception of the stethoscope and Laennec's book*. Thorax 36(7): 487–492.
- Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. 2014. *Fundamentals of Lung Auscultation*. New England Journal of Medicine 370(8): 744–751.
- Bösch D. 2014. *Lunge und Atemwege*. Heidelberg: Springer Berlin.
- Braghiroli A, Braido F, Piraino A, Rogliani P, Santus P, Scichilone N. 2020. *Day and night control of COPD and role of pharmacotherapy: a review*. International journal of chronic obstructive pulmonary disease 15: 1269–85.
- Buhl R, Berdel D, Criée C-P, Gillissen A, Kardos P, Kroegel C, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Nowak D, Pfeiffer-Kascha D, Rabe K, Rolke M, Schultze-Werninghaus G, Sitter H, Ukena D, Vogelmeier C, Welte T, Wettengel R, Worth H. 2006. *Guidelines for Diagnosis and Treatment of Asthma Patients*. Pneumologie 60(3): 139-177.
- Buhl R, Bals R, Baur X, Berdel D, Criée C-P, Gappa M, Gillissen A, Greulich T, Haidl P, Hamelmann E, Kardos P, Kenn K, Klimek L, Korn S, Lommatzsch M, Magnussen H, Nicolai T, Nowak D, Pfaar O, Rabe KF, Riedler J, Ritz T, Schultz K, Schuster A, Spindler T, Taube C, Taube C, Vogelmeier C, von Leupoldt A, Wantke F, Weise S, Wildhaber J, Worth H, Zacharasiewicz A. *Guideline for the Diagnosis and Treatment of Asthma-Guideline of the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Paediatric Respiratory Society and the Austrian Society of Pneumology*. Pneumologie 71(12): 849-919.

Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). 2020. *Nationale VersorgungsLeitlinie. Asthma – Langfassung*, 4. Auflage. Version 1. DOI: 10.6101/AZQ/000469. [www.asthma.versorgungsleitlinien.de](http://www.asthma.versorgungsleitlinien.de) (18.01.2022).

Caminati M, Bettoncelli G, Magnoni MS, Rizzi A, Testi R, Passalacqua G, De Marco R, Caramori, Senna GG. 2014. *The level of control of mild asthma in general practice: an observational community-based study*. *The Journal of Asthma* 51(1): 91–96.

Caminati M, Senna G, Segala N, Bacchini M, Stefanizzi G, Bovo C, Schiappoli M, Canonica GW, Passalacqua G. 2017. *Evaluation of asthma control in the pharmacy: an Italian cross-sectional study*. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology* 49(5): 225–30.

Cannizzaro T, 2017. *History of Asthma (Part One): In The Beginning*. <https://asthma.net/living/history-of-asthma-part-one-in-the-beginning> (17.01.2022).

Castro M, Zangrilli J, Wechsler ME, Wechsler ME, Bateman ED, Brusselle GG, Bardin P, Murphy K, Maspero JF, O'Brien C, Korn S. 2015. *Reslizumab for inadequately controlled asthma with elevated blood eosinophil counts: results from two multicentre, parallel, double-blind, randomised, placebocontrolled, phase 3 trials*. *Lancet Respiratory Medicine* 3(5): 355–366.

Chapman KR, Hinds D, Piazza P, Gibbs M, Raheison C, Gaalswyk K, Greulich T, Lin J, Adachi M, Davis K. 2017. *Physician perspectives on the burden and management of asthma in six countries: the Global Asthma Physician Survey (GAPS)*. *BMC Pulmonary Medicine* 17(1): 153.

Charbonneau G, Racineux JL, Sudraud M, Tuchais E. 1983. *An accurate recording system and its use in breath sounds spectral analysis*. *Journal of Applied Physiology* 55(4): 1120-1127.

Chippes BE, Bacharier LB, Murphy KR, Lang D, Farrar JR, Rank M, Oppenheimer J, Zeige RS. 2019. *The Asthma Controller Step-down Yardstick*. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 122(3): 241-262.

Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, Adcock IM, Bateman ED, Bel EH, Bleecker ER, Boulet LP, Brightling C, Chanez P, Dahlen S-E, Djukanovic R, Frey U, Gaga M, Gibson P, Hamid Q, Jajour NN, Mauad T, Sorkness RL, Teague WG. 2014. *International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma*. *European Respiratory Journal* 43(2): 343–373.

Cr ee CP, Sorichter S, Smith HJ, Kardos P, Merget R, Heise D, Berdel D, K hler D, Magnussen H, Marek W, Mitfessel H, Rasche K, Rolke M, Worth H, J rres RA. 2011. *Body plethysmography – its principles and clinical use*. *Respiratory Medicine* 105(7): 959–971.

Cugell DW. 1987. *Lung sound nomenclature*. *American review of respiratory disease* 136(4): 1016.

- Cusack RP, Imran S, O'Byrne PM. 2020. *Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care?*. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* 125(2):150-155.
- Dalmay F, Antonini MT, Marquet P, Menier R. 1995. *Acoustic properties of the normal chest*. *European Respiratory Journal* 8(10): 1761–1769.
- Decker P. 2013. *Lungengeräuschanalyse bei herzinsuffizienten Patienten - Eine Pilotstudie zur Detektion von Rasselgeräuschen mittels elektronischer Auskultation*[Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg.
- Desager KN, Nelen V, Weyler JJ, De Backer WA. 2005. *Sleep disturbances and daytime symptoms in wheezing school-aged children*. *Journal of Sleep Research* 14(1): 77–82.
- Diette GB, Markson L, Skinner EA, Nguyen TT, Algatt-Bergstrom P, Wu AW. 2000. *Nocturnal asthma in children affects school attendance, school performance, and parents' work attendance*. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 154(9): 923–928.
- Ding B, Small M. 2017. *Disease burden of mild asthma: findings from a cross-sectional real-world survey*. *Advances in Therapy* 34(5): 1109–1127.
- Earis, J. 1992. *Lung sounds*. *Thorax* 47(9): 671–672.
- Elliott HL, Reid JL. 1980. *The clinical pharmacology of a herbal asthma cigarette*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 10(5): 487–490.
- van Essen-Zandvliet EE, Hughes MD, Waalkens HJ, Duiverman EJ, Pocock SJ, Kerrebijn KF. 1992. *Effects of 22 months of treatment with inhaled corticosteroids and/or beta-2-agonists on lung function, airway responsiveness, and symptoms in children with asthma*. The Dutch Chronic Non-specific Lung Disease Study Group. *The American Review of Respiratory Disease* 146 (3): 547–554.
- Felman A. 2018. *A brief history of asthma*. <https://www.medicalnewstoday.com/articles/323526> (18.01.2022).
- Fischer P, Gross V. 2017. *Subjektive und Objektive Methoden zur Hustenbewertung*. In: Koehler U, Hildebrandt O., Hrsg. *Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen – Akustische Langzeitregistrierung und –analyse*. Bremen: UNI-MED Verlag.
- Fischer P, Gross V, Kroenig J, Weissflog A, Hildebrandt O, 2, Sohrabi K, Koehler U. 2018. *Description of nighttime cough epochs in patients with stable COPD GOLD II-IV*. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 13: 1071–1078.
- Forbes, J. 1821. *A Treatise on the Diseases of the Chest*. English translation of R. T.H. Laennec. London: Underwood.
- Forgacs P. 1967. *Crackles and wheezes*. *Lancet* 2(7508): 203-205.
- Fletcher M, Hiles D. 2013. *Continuing discrepancy between patient perception of asthma control and real-world symptoms: a quantitative online survey of 1,083 adults*



*with asthma from the UK*. Primary care respiratory journal. Journal of the General Practice Airways Group 22(4): 431–438.

French CL, Irwin RS, Curley FJ, Krikorian CJ. 1998. *Impact of chronic cough on quality of life*. Archives of Internal Medicine 158(15): 1657-1661.

Gavriely N, Palti Y, Alroy G. 1981. *Spectral characteristics of normal breath sounds*. Journal of Applied Physiology 50(2): 307-314.

Gavriely N, Palti Y, Alroy G, Grotberg JB. 1984. *Measurement and theory of wheezing breath sounds*. Journal of Applied Physiology 57(2): 481-492.

Gavriely N, Nissan M, Cugell DW, Rubin AH. 1994. *Respiratory health screening using pulmonary function tests and lung sound analysis*. European Respiratory Journal 7(1): 35-42.

Gavriely N, Nissan M, Rubin AH, Cugell DW. 1995. *Spectral characteristics of chest wall breath sounds in normal subjects*. Thorax 50 (12): 1292-300.

Goddemeier C. 2006. *Geschichte der Medizin: Erfinder des Stethoskops*. Deutsches Ärzteblatt 103(21): A1436-1437.

The Global Initiative for Asthma (GINA). 2021. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf> (18.01.2022).

Bousquet J, Kaltaev N. 2007. *Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach*. World Health Organization.

Greenberg H, Cohen RI. 2012. *Nocturnal asthma*. Current Opinion in Pulmonary Medicine 18(1): 57-62.

Gregoriano C, Tschacher A, Grendelmeier P, Cadus C. 2019. *Development of inhaled therapies for COPD and asthma*. Therapeutische Umschau 76(6): 301-310.

Gross V, Reinke C, Dette F, Koch R, Vasilescu D, Penzel T, Koehler U. 2007. *Mobile nocturnal long-term monitoring of wheezing and cough*. Biomedizinische Technik/Bio-medical Engineering 52(1): 73–76.

Gross V, Reinke C, Dette F, Koehler U. 2009. *Wheezing during normal breathing as a sign of bronchial obstruction*. Pneumologie 63(1): 6-9.

Grotberg JB, Gavriely N. 1989. *Flutter in collapsible tubes: a theoretical model of wheezes*. Journal of Applied Physiology 66(5): 2262-2273.

Guenter K. 2018. *Lungengeräuschanalyse bei Patienten mit stabilem Asthma bronchiale*[Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg.

Guenter K, Cassel W, Hildebrandt O, Kroenig J, Fischer P, Weissflog A, Vogelmeier C, Koehler U. 2018. *Control of respiratory symptoms during sleep in patients with stable bronchial asthma*. Deutsche Medizinische Wochenschrift 143(18): 159–164.

Haahtela T, Järvinen M, Kava T, Kiviranta K, Koskinen S, Lehtonen K, Nikander K, Persson T, Reinikainen K, Selroos O. 1991. *Comparison of a beta 2-agonist, terbutaline, with an inhaled corticosteroid, budesonide, in newly detected asthma.* The New England Journal of Medicine 325(6): 388–392.

Hanania NA, Wenzel S, Rosén K, Hsieh H, Mosesova S, Choy DF, Lal P, Arron JR, Harris JM, Busse W. 2013. *Exploring the effects of omalizumab in allergic asthma: an analysis of biomarkers in the EXTRA study.* American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 187(8): 804–811.

Imran A, Posokhova I, Qureshi HN. , Masood U, Riaz MS , Kamran A, John CN , Hussain MDI, M Nabeel. 2020. *AI4COVID-19: AI enabled preliminary diagnosis for COVID-19 from cough samples via an app.* Informatics in Medicine Unlocked 20: 100378.

Joos GF, O'Connor B, Anderson SD, Chung F, Cockcroft DW, Dahlén B, DiMaria G, Foresi A, Hargreave FE, Holgate ST, Inman M, Lötvall J, Magnussen H, Polosa R, Postma DS, Riedler J. 2003. *Indirect airway challenges.* European Respiratory Journal 21(6): 1050 – 1068.

Kardos P; Worth H; Criée C. 2018. *Asthma bronchiale: Neue Medikamente und Therapieprinzipien.* Deutsches Ärzteblatt 115(24): 4-7.

Kelsall A, Decalmer S, Webster D, Brown N, McGuinness K, Woodcock A, Smith J. 2008. *How to quantify coughing: correlations with quality of life in chronic cough.* European Respiratory Journal. 32(1): 175-179.

Khan WH, Mohsenin V, D'Ambrosio CM. 2014. *Sleep in asthma.* Clinics in Chest Medicine 35(3): 483–493.

Koch R. 2012. *Die standardisierte Bewertung nächtlicher Atemgeräusche*[Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg

Koehler U, Gross V, Reincke C, Penzel T. 2004. *The History of Percussion and Auscultation.* Pneumologie 58(7): 525–530.

Koehler U, Brandenburg U, Weissflog A, Sohrabi K, Groß V. 2014. *LEOSound, an innovative procedure for acoustic long-term monitoring of asthma symptoms (wheezing and coughing) in children and adults.* Pneumologie 68(4): 277–281.

Koehler U, Hildebrandt O, Kerzel S, Urban C, Hoehle L, Weissflog A, Nikolaizik W, Koehler J, Sohrabi K, Gross V. 2016. *Atemgeräusche und Atem-Nebengeräusche.* Pneumologie 70 (6): 397–404.

Koehler U. 2017. *Schalldiagnostische Verfahren - die Geschichte von Perkussion und Auskultation.* In: Koehler U, Hildebrandt O, Hrsg. Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen–Akustische Langzeitregistrierung und –analyse. Bremen: UNI-MED Verlag.

Koehler U, Hildebrandt O, Fischer P, Gross V, Sohrabi K, Timmesfeld N, Peter S, Urban C, Steiß J-O, Koelsch S, Kerzel S, Weissflog A. 2019. *Time course of nocturnal*

*cough and wheez-ing in children with acute bronchitis monitored by lung sound analysis.* European Journal of Pediatrics 178(9): 1385–1394.

Korpas J, Sadlonova J, Vrabec M. 1996. *Analysis of the cough sound: an overview.* Pulmonary Pharmacology and Therapeutics 9(5-6): 261-268.

Kowalski ML, Makowska JS, Blanca M, Bavbek S, Bochenek G, Bousquet J, Bousquet P, Celik G, Demoly P, Gomes ER, Nizankowska-Mogilnicka E, Romano A, Sanchez-Borges M, Sanz M, Torres MJ, De Weck A, Szczeklik A, Brockow K. 2011. *Hypersensitivity to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) – classification, diagnosis and management: review of the EAACI/ENDA(®) and GA2LEN/HANNA\*.* Allergy 66(7): 818–829.

Krönig J, Hildebrandt O, Weissflog A, Cassel W, Gross V, Sohrabi K, Fischer P, Koehler U. 2017. *Long-term Recording of Night -Time Respiratory Symptoms in Patients with Stable COPD II-IV.* Observational Study 14(5): 498–503.

Laennec RTH, Meissner FL. 1832. *Abhandlung von den Krankheiten der Lungen und des Herzens und der mittelbaren Auscultation als eines Mittels zu ihrer Erkenntnis.* Leipzig: Lehnhold.

Lommatzsch M. 2012. *Airway Hyperresponsiveness: New Insights into the Pathogenesis.* Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine 33(6): 579-587.

Lommatzsch M, Korn S, Buhl R, Virchow JC. 2013. *Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma?.* Thorax 69(1): 94-96.

Lommatzsch M, Buhl R, Korn S. 2020. *The Treatment of Mild and Moderate Asthma in Adults.* Deutsches Ärzteblatt 117(25): 434-444.

Lopes AJ. 2019. *Advances in spirometry testing for lung function analysis.* Expert Review of Respiratory Medicine 13(6): 559-569.

Loudon RG, Murphy Jr RL. 1984. *Lung sounds.* American Review of Respiratory Disease 130(4): 663-673.

Lozier MJ, Zahran HS, Bailey CM. 2018. *Assessing health outcomes, quality of life, and healthcare use among school-age children with asthma.* Journal of Asthma 56(1): 42-49.

Marini JJ, Pierson DJ, Hudson LD, Lakshminarayan S. 1979. *The significance of wheezing in chronic airflow obstruction.* The American Review of Respiratory Disease 120(5): 1069-72.

Meslier N, Charbonneau G, Racineux J-L. 1995. *Wheezes.* European Respiratory Journal 8(11): 1942-1948.

Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, Murphy RL, Loudon RG. 1987. *International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings.* Chest 92(2): 342-345.

Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, Enright P, van der Grinten CPM, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N,

McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G, Wanger J. 2005. *Standardisation of spirometry; ATS/ ERS task force*. European Respiratory Journal 26 (2): 319–338.

Morice, AH. 2002. *The epidemiology of chronic cough*. European Respiratory Review 85: 222-225.

Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Diczpinigaitis PV, Kastelik JA, McGarvey LP, Smith JA, Tatar M, Widdicomb J. 2007. *ERS guidelines on the assessment of cough*. European Respiratory Journal 29(6): 1256-1276.

Murata A, Taniguchi Y, Hashimoto Y, Kaneko Y, Takasaki Y, Kudoh S. 1998. *Discrimination of productive and non-productive cough by sound analysis*. Journal of Internal Medicine 37(9): 732-735.

Murphy Jr RL, Holford SK, Knowler WC. 1977. *Visual lung-sound characterization by time-expanded waveform analysis*. The New England Journal of Medicine 296 (17): 968-71.

Mussell MJ. 1992. *The need for standards in recording and analysing respiratory sounds*. Medical & Biological Engineering & Computing 30(2): 129-39.

von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. 1994. *Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany*. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 149(2Pt1): 358–364.

von Mutius E, Drazen JM. 2012. *A Patient with Asthma Seeks Medical Advice in 1828, 1928, and 2012*. The New England Journal of Medicine 366(9): 827-834.

Nagasaka Y. 2012. *Lung sounds in bronchial asthma*. Allergology International 61(3): 353-363.

Nilsson S, Ödlin M, Andersson N, Bergström A, Kull I. 2018. *Does asthma affect school performance in adolescents? Results from the Swedish population-based birth cohort BAMSE*. Pediatric Allergy and Immunology 29(2): 174–179.

Nolte D. 1998. *Asthma. Das Krankheitsbild. Der Asthmapatient. Die Therapie*. 7. Auflage. München Wien, Baltimore: Urban & Schwarzenberg.

Normansell R, Walker S, Milan SJ, Walters EH, Nair P. 2014. *Omalizumab for asthma in adults and children*. Cochrane database of systematic reviews 13(1): CD003559.

Nowak D, Heinrich J, Jörres R, Berger J, Beck E, Boczor S, Claussen M, Wichmann HE, Magnussen H. 1996. *Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany*. European Respiratory Journal 9(12): 2541-2552.

O'Byrne PM. 2010. *Conclusion: Airway hyperresponsiveness in asthma: its measurement and clinical significance*. Chest 138(2): 44S-45S.

O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. 2019. *Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids*. European Respiratory Journal 54(1): 1900491.

Olaguibel JM, Quirce S, Julia B, Fernández C, Fortuna AM, Molina J, Plaza V, MAGIC Study Group. 2012. *Measurement of asthma control according to global initiative for asthma guidelines: a comparison with the asthma control questionnaire*. *Respiratory Research* 13(1): 50.

Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, Humbert M, Katz LE, Keene ON, Yancey SW, Chanez P, MENSA Investigators. 2014. *Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma*. *New England Journal of Medicine* 371(13): 1198–1207.

Osmer JC, Cole BK. 1966. *The stethoscope and roentgenogram in acute pneumonia*. *Southern Medical Journal* 59(1): 75-77.

Pasterkamp H, Montgomery M, Wiebicke W. 1987. *Nomenclature used by health care professionals to describe breath sounds in asthma*. *Chest* 92(2): 346-52.

Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR. 1997. *Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 156(3 Pt 1): 974-987.

Pasterkamp H, Brand PL, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H, Priftis KN. 2016. *Towards the standardisation of lung sound nomenclature*. *European Respiratory Journal* 47(3): 724–732.

Piirila P, Sovijarvi AR. 1995. *Crackles: recording, analysis and clinical significance*. *European Respiratory Journal* 8(12): 2139-2148.

Powell H, Gibson PG. 2004. *Initial starting dose of inhaled corticosteroids in adults with asthma: a systematic review*. *Thorax* 59(12): 1041–1045.

Price D, Fletcher M, van der Molen T. 2014. *Asthma control and management in 8000 European patients: the REcognise Asthma and LInk to Symptoms and Experience (REALISE) survey*. *NPJ Primary Care Respiratory Medicine* 24: 14009.

Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, Enright PL, Hankinson JL, Ip MSM, Zheng J, Stocks J, ERS Global Lung Function Initiative. 2012. *Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function equations*. *European Respiratory Journal* 40(6): 1324–1343.

Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. 2000. *Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study*. *European Respiratory Journal* 16(5): 802–807.

Rance C. 2016. *Cigares de Joy advertisement. Cited by Caroline Rance. Victorian asthma cigarettes: who was Dr Batty?*. <http://thequackdoctor.com/index.php/victorian-asthma-cigarettes-who-was-dr-batty/>. (18.01.2022).

Randolph C. 2009. *An update on exercise-induced bronchoconstriction with and without asthma*. *Current Allergy and Asthma Reports* 9(6): 433–438.

Reinke C. 2005. *Nächtliche Bronchialobstruktionen und Schlaf Ergebnisse von akustischer Langzeitregistrierung und Polysomnographie*[Dissertation]. Marburg: Philipps-Universität Marburg.

- Robertson AJ, Coope R. 1957. *Rales, rhonchi, and Laennec*. Lancet 273(6992): 417-23.
- Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M. 2015. *Auscultation of the respiratory system*. Annals of Thoracic Medicine 10(3): 158-168.
- Schneider A, Gindner L, Tilemann L, Schermer T, Dinant G-J, Meyer FJ, Szecsenyi J. 2009. *Diagnostic accuracy of spirometry in primary care*. BMC Pulmonary Medicine; 9: 31.
- Sears MR. 2014. *Trends in the Prevalence of Asthma*. Chest 145 (2): 219–225.
- Shim CS, Williams MH, Jr. 1983. *Relationship of wheezing to the severity of obstruction in asthma*. Archives of Internal Medicine 143(5): 890-892.
- Smith JA, Ashurst HL., Jack S, Woodcock AA, Earis JE. 2006. *The description of cough sounds by healthcare professionals*. Cough. 2: 1.
- Smolensky MH, Martin RJ. 1999. *Nocturnal asthma: role of circadian rhythms in its mechanisms and therapy*. Chronobiology International 16(5): vii-ix.
- Sovijarvi ARA, Malmberg LP, Charbonneau G, Vandershoot J. 2000. *Definition of terms for applications of respiratory sounds*. European Respiratory Review 10(77): 597–610.
- Sobieraj DM, Weeda ER, Nguyen E, Coleman CI, White CM, Lazarus SC, Blake KV, Lang JE, Baker WL. 2018. *Association of Inhaled Corticosteroids and Long-Acting  $\beta$ -Agonists as Controller and Quick Relief Therapy With Exacerbations and Symptom Control in Persistent Asthma: A Systematic Review and Meta-analysis*. Journal of the American Medical Association 319(14): 1485-1496.
- Spinou A, Birring SS. 2014. *An update on measurement and monitoring of cough: what are the important study endpoints?*. Journal of Thoracic Disease 6(7): 728–34.
- Thorpe CW, Toop LJ, Dawson KP. 1992. *Towards a quantitative description of asthmatic cough sounds*. European Respiratory Journal 5(6): 685-692.
- Toop LJ, Thorpe CW, Fright R. 1989. *Cough sound analysis: a new tool for the diagnosis of asthma?*. Family Practice. 6(2): 83-85.
- Ulmer WT, Nolte D, Lecheler J, Schäfer T. 2003. *Die Lungenfunktion – Methodik und klinische Anwendung*. 7. Auflage. Stuttgart New York: Thieme Verlag.
- Waring WW, Beckerman RC, Hopkins RL. 1985. *Continuous adventitious lung sounds: site and method of production and significance*. Seminars in Respiratory Medicine 63(3): 201–209.
- Wäsche A, Schreiber J. 2016. *Pathophysiology, diagnosis and treatment of asthma: focusing on a chronic disease*. Anasthesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie 51(6): 392-399.
- Weißflog A. 2017. *Was kann der LEOSoud?*. In: Koehler U, Hildebrandt O., Hrsg. Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen – Akustische Langzeitregistrierung und –analyse. Bremen: UNI-MED Verlag.

## 6 Literaturverzeichnis

- Wenzel SE. 2012. *Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches*. *Nature Medicine* 18(5): 716-25.
- Widdicombe JG. 1995. *Neurophysiology of the cough reflex*. *European Respiratory Journal* 8(7): 1193-1202.
- Wilkins RL, Dexter JR, Smith JR. 1984. *Survey of adventitious lung sound terminology in case reports*. *Chest* 85(4): 523-525.
- Wilkins RL, Dexter JR, Murphy RL, Jr., DelBono EA. 1990. *Lung sound nomenclature survey*. *Chest* 98(4): 886-889.
- Zacharasiewicz A. 2017. *Chronischer Husten bei Kindern - Differentialdiagnosen*. In: Koehler U, Hildebrandt O., Hrsg. *Atem- und Atemnebengeräusche bei Kindern und Erwachsenen - Akustische Langzeitregistrierung und -analyse*. Bremen: UNI-MED Verlag.

7 Anhang

## **7 ANHANG**

### **7.1 TABELLARISCHER LEBENSLAUF**



## 7.2 VERZEICHNIS DER AKADEMISCHEN LEHRER-/INNEN

Meine akademischen Lehrer in Marburg waren die folgenden Damen und Herren:

Aigner, Al-Fakhri, Arndt, Bacher, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, Becker, Bender, Berger, Beutel, Bien, Birk, Bliemel, Bohlander, Bogdan, Bonaterra, Brehm, Bücking, Burchert, Carl, Cetin, Czubayko, Decher, Damanakis, Denkert, Dettmeyer, Divchev, Dodel, Donner-Banzhoff, Duda, Eberhart, Eggers, Eggert, Ehlenz, Eming, Ellenrieder, Engenhardt-Cabillic, Fritz, Fröbius, Fuchs-Winkelmann, Gallmeier, Garn, Görg, Gress, Greulich, Grimm, Grosse, Günther, Haug, Hegele, Hertl, Hildebrandt, Hoch, Hofmann, Holland, Holzer, Holzinger, Hoyer, Jansen, Jaques, Jerrentrup, Josephs, Kalder, Kalmus, Kann, Kanngießer, Karatolios, Keller, Kill, Kinscherf, Kircher, Kirschbaum, Klemmer, Knake, Koczulla, Koehler, Köhler, Kömhoff, Kruse, Kühnert, Leonhardt, Lohoff, Luster, Lüsebrink, Mahnken, Maier, Maisner, Maurer, Menzler, Meyer, Mirow, Moll, Morin, Müller, Mutters, Nenadić, Neubauer, Nikolaizik, Nimsky, Oberwinkler, Oertel, Olbert, Oliver, Opitz, Pagenstecher, Parahuleva, Pfützner, Plant, Plant, Rastan, Reese, Renke, Renz, Richter, Rierra-Knorrenschild, Ruchholtz, Rüscher, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmeck, Schmidt, Schneider, Schu, Schulze, Schumacher, Schütt, Schwarz, Seifart, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sieveking, Sommer, Stuck, Strik, Tackenberg, Thum, Teymoortash, Thieme, Thomas, Thiede, Timmermann, Timmesfeld, Viniol, Vogelmeier, Vogt, Vojnar, Wagner, Wahl, Wächtershäuser, Weber, Weihe, Werner, Westermann, Wiesmann, Wissniowski, Wittig, Worzfeld, Wulf, Zemlin, Ziller, Zimmer, Zwioerek.

### **7.3 DANKSAGUNG**

Zunächst danke ich Herrn Prof. Dr. Ulrich Koehler, der mein Interesse an klinischer Forschung geweckt hat und mir diese Promotion ermöglichte. Insbesondere die stets sehr freundliche Hilfe und Unterstützung waren mir von großem Wert.

Herrn Dr. rer. med. Olaf Hildebrandt danke ich für die intensive Betreuung mit regelmäßigen Gesprächen auf fachlicher und persönlicher Ebene. Mit seinem Beistand in theoretischen und praktischen Fragen hat er zum Gelingen der vorliegenden Arbeit entscheidend beigetragen.

Für die Hilfe in statistischen Fragen möchte ich mich außerdem bei Herrn Dipl. Psych. Werner Cassel herzlich bedanken.

Ich danke auch Frau Elisabeth Kuckuck für die gute wissenschaftliche Zusammenarbeit und Kooperation.

Ein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Letizia Dönges für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung und Motivation. Zudem danke ich herzlich meinen Eltern, die mir über die gesamte Studienzeit Rückhalt gaben und diese erst ermöglicht haben.

Darüber hinaus gilt mein Dank Herrn Dr. med. Frank Schönbach als Korrekturleser.

Ich bedanke mich selbstverständlich bei allen Patienten und Probanden, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie mitzuwirken.

Abschließend möchte ich meinem Gott dem Vater danken, der mich im Alltag leitet und mir täglich Kraft gibt.

## **7.4 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG**