

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN  
DIREKTOR: PROF. DR. MICHAEL MELTER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NÄCHTLICHE LUNGengeräUSCHANALYSE BEI KINDERN MIT AKUTER  
BRONCHITIS MITHILFE DER LANGZEIT-LUNGengeräUSCHANALYSE

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Saskia Peter

2021



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR KINDER- UND JUGENDMEDIZIN  
DIREKTOR: PROF. DR. MICHAEL MELTER  
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

NÄCHTLICHE LUNGengeräuschanalyse bei Kindern mit akuter  
Bronchitis mithilfe der Langzeit-Lungengeräuschanalyse

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Saskia Peter

2021

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	PD Dr. Sebastian Kerzel, MHBA
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Ulrich Koehler
Tag der mündlichen Prüfung:	04.05.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>5</b>
1.1	Respiratorische Erkrankungen – Überblick.....	5
1.2	<b>Akute Bronchitis</b> .....	<b>6</b>
1.2.1	Ätiologie.....	8
1.2.2	Symptome .....	9
1.3	<b>Lungengeräuschanalyse</b> .....	<b>27</b>
1.4	<b>Fragestellung</b> .....	<b>31</b>
<b>2</b>	<b>Material und Methoden</b> .....	<b>32</b>
2.1	<b>Studienregistrierung</b> .....	<b>32</b>
2.2	<b>Patienten</b> .....	<b>32</b>
2.3	<b>Zeitplan der Messung jedes Studienteilnehmers</b> .....	<b>34</b>
2.4	<b>Fragebögen und Protokolle</b> .....	<b>35</b>
2.4.1	Übersicht .....	35
2.4.2	Bronchitis Severity Score .....	37
2.4.3	Case Report Form .....	38
2.4.4	Hustenspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität .....	40
2.4.5	Patientenprotokoll.....	40
2.5	<b>LEOSound</b> .....	<b>41</b>
2.6	<b>LEOSound-Analyzer</b> .....	<b>43</b>
2.7	<b>Statistische Auswertung</b> .....	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>47</b>
3.1	<b>Patientenpopulation</b> .....	<b>47</b>
3.2	<b>Dynamik und Charakteristik des Hustens</b> .....	<b>48</b>
3.2.1	Detektion und Validierung der Hustenepochen.....	48
3.2.2	Hustendynamik im Bronchitisverlauf .....	49
3.3	<b>Nächtliches Wheezing</b> .....	<b>51</b>
3.4	<b>Vergleich des Hustenprotokolls (subjektiver cough log) mit der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz</b> .....	<b>54</b>
3.4.1	Zusammenhang von Hustenepochen und Hustenscore .....	56
3.5	<b>Vergleich des Bronchitis Severity Scores mit der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz von Husten und Wheezing</b> .....	<b>59</b>
3.5.1	Zusammenhang von Hustenepochen und Bronchitis Severity Score .....	62
3.5.2	Zusammenhang von Wheezing und Bronchitis Severity Score.....	65

3.6	Eignung des Bronchitis Severity Scores zur Vorhersage der objektiven Hustenmessung .....	66
4	Diskussion .....	70
5	Schlussfolgerungen .....	76
6	Literatur .....	81
7	Anhang .....	88
7.1	Abbildungsverzeichnis .....	88
7.2	Tabellenverzeichnis .....	89
7.3	Datenübersicht .....	90
7.4	Bronchitis Severity Score.....	91
7.5	Hustenspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität .....	93
7.6	Patientenprotokoll .....	96
8	Danksagung .....	97
9	Lebenslauf .....	98
10	Ehrenwörtliche Erklärung.....	100

# 1 Einleitung

## 1.1 Respiratorische Erkrankungen – Überblick

Respiratorische Erkrankungen stellen, aufgrund des Schweregrades und der Zunahme der Prävalenz, ein weltweites Gesundheitsproblem dar (1,2). Für die Zunahme der Prävalenz und der Schwere von Erkrankungen des respiratorischen Systems werden verschiedene Gründe diskutiert. Einerseits treten bestimmte Viruserkrankungen, die für das Kindesalter typisch sind, wiederholt auf. Andererseits steigt die Überlebensrate von Frühgeborenen mit bronchiopulmonalen Dysplasien. Des Weiteren erhöht sich die Prävalenz der frühen Sensibilisierung mit Allergenen. Durch diese Faktoren wiederum steigt das Risiko, dass aus akuten Prozessen chronische Atemwegserkrankungen entstehen (2). Schon Munyard und Bush (1996) stellten fest, dass respiratorische Krankheitsbilder häufig sind und bei pädiatrischen Patienten unter 11 Jahren für etwa ein Drittel der Arztbesuche verantwortlich sind (3). Weiterhin sind beispielsweise im Jahr 2008 weltweit bei Kindern im Alter von bis zu fünf Jahren 156 Millionen erstmalige Episoden unterer Atemwegsinfektionen aufgetreten. Zu den Erkrankungen der unteren Atemwege zählen unter anderem die Pneumonie, die Bronchitis und die Bronchiolitis (4). Das Fortschreiten einer oberen Atemwegsinfektion stellt dabei oft den Auslöser der tiefer liegenden Infektionen der Atemwege im Kindesalter dar (5). Betrachtet man die Bronchitis näher und isoliert das erste Lebensjahr der Kinder, so erleiden beinahe alle Kinder eine akute Bronchitis ohne Verengung der Atemwege (Obstruktion) (6). Die genannten respiratorischen Erkrankungen gehen in der Regel mit einer Vielzahl an Symptomen einher, wie unter anderem Fieber, allgemeines Unwohlsein, Husten oder Rhinorrhoe (7–9). Die Dauer der Symptome ist dabei sehr variabel. So haben Thompson et al. (2013) in einem systematischen Review versucht, valide Aussagen über die zu erwartende Krankheits- bzw. Symptombdauer bei akuten respiratorischen Erkrankungen im Kindesalter zu finden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die mittlere Dauer unspezifischer respiratorischer Symptome zwischen sieben und 15 Tagen liegt. Am zehnten Tag konnte bei 50 % der Erkrankten der Rückgang der Symptomatik beobachtet werden. Bei der größten Studie an 1314 Kindern unter sieben Jahren betrug die Symptombdauer im Mittel 1,8 Wochen (10). Viele Symptome sind demnach nach einigen Tagen rückläufig, die Hustensymptomatik kann jedoch auch nach längerer Zeit noch bestehen bleiben (8).

## 1.2 Akute Bronchitis

Die akute Bronchitis ist eine meist selbstlimitierende Entzündung des Tracheobronchialsystems. Sie geht mit der vermehrten Bildung von Sekret, mit einem Bronchospasmus sowie mit der Anschwellung der Bronchialschleimhaut einher (Abb. 1). Sie ist eines der häufigsten Krankheitsbilder im Kindesalter und führt gerade bei jüngeren Kindern zu Krankenhausaufenthalten (6,11,12).

Die akute Bronchitis kann, gerade bei kleineren Kindern, mit einer obstruktiven Komponente behaftet sein. Diese obstruktive Komponente ist durch den generell kleineren Durchmesser der Atemwege, die vermehrte Schleimproduktion sowie die Verkrampfung der Bronchialmuskulatur bei erhöhter bronchialer Reagibilität bedingt (6,13). Gerade bei starker obstruktiver Komponente einer akuten Bronchitis entspricht die klinische Symptomatik oft der eines Asthmaanfalls (14).

Bei der viralen Bronchitis, die bei Kindern am häufigsten auftretende Form der Bronchitis, dringen die Viren in die Epithelzellen des Respirationstrakts ein und replizieren sich dort. Mit der Replikation zerstören die Viren diese Zellen und es kommt zur Trias aus Bronchospasmus, Schleimhautschwellung und Sekretbildung. Im Rahmen einer starken Zerstörung des Epithels kann in seltenen Fällen eine sekundäre Besiedlung mit Bakterien erfolgen. Eine primäre Besiedlung mit Bakterien ist selten (11).

# BRONCHITIS

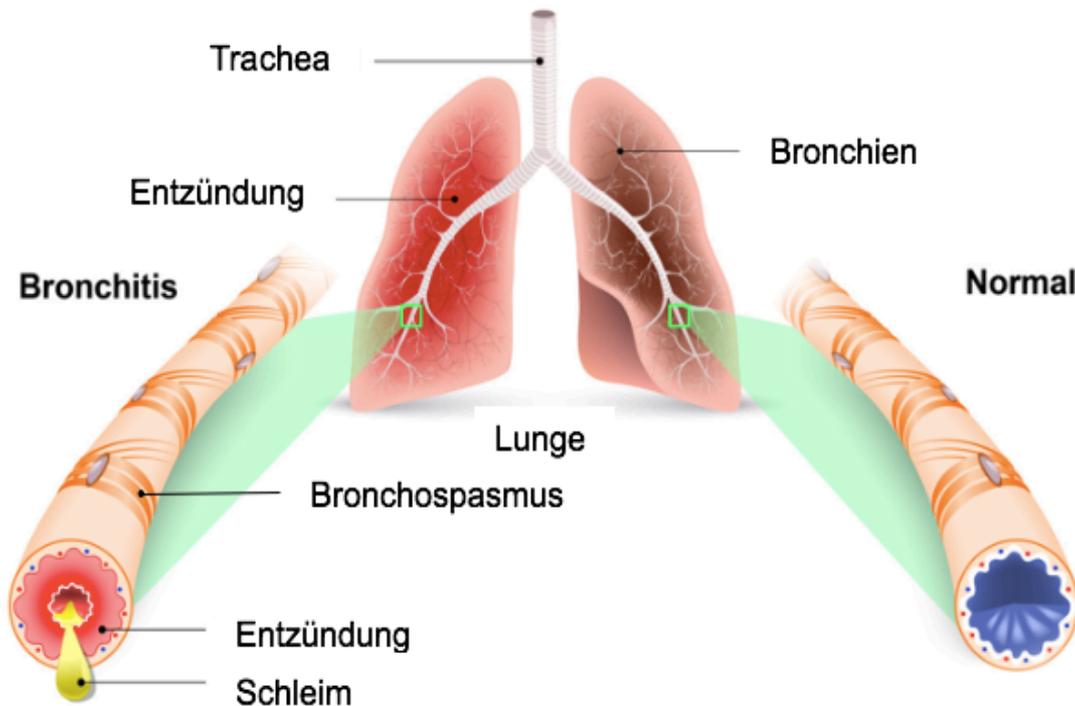


Abbildung 1: Vergleich gesunder und erkrankter Bronchien. Modifiziert nach designua (15). In diesem Bild ist auf der linken Seite eine starke Entzündung im Bronchus zu erkennen. Durch die Bronchitis ist das Lumen im Vergleich zum normalen Befund (rechts im Bild) verkleinert. Die erhöhte Schleimproduktion, bedingt durch die Entzündung, reduziert das noch vorhandene Lumen zusätzlich. Weiteres Zeichen der Bronchitis ist der Spasmus der Bronchialmuskulatur.

Die akute Bronchitis ist ein klinischer Symptomkomplex, der weder mithilfe von bildgebenden Untersuchungen noch mit Laboruntersuchungen sicher diagnostiziert werden kann (13,16). Bevor die Diagnose einer akuten Bronchitis gestellt werden kann, müssen daher andere Erkrankungen mit ähnlicher Symptomatik, wie zum Beispiel eine Pneumonie, ausgeschlossen werden (16). Gerade die Abgrenzung zum Asthma bronchiale ist schwierig, da der Symptomkomplex und Pathomechanismus per definitionem dem der Bronchitis entsprechen. Klinisch ist, insbesondere beim erstmaligen Auftreten einer akuten Bronchitis, eine Unterscheidung der beiden Entitäten nicht sicher möglich. So kann einerseits das wiederholte Auftreten akuter Bronchitiden im Kindesalter Ausdruck von Virusinfektionen sein. Andererseits können Bronchitiden Hinweis auf ein frühkindliches Asthma sein (11,17,18).

### 1.2.1 Ätiologie

Die Ursachen der akuten Bronchitis sind vielfältig und können einerseits infektiöser oder andererseits nicht-infektiöser Natur sein. Weiterhin können mehrere, gleichzeitig auftretende Faktoren für das Auftreten dieser Erkrankung ursächlich sein beziehungsweise ihr Auftreten begünstigen.

Zu den infektiösen Ursachen zählen zum Beispiel Viren und Bakterien. Virale Auslöser der akuten Bronchitis sind dabei führend, wobei es sich bei kindlichen akuten Bronchitiden in großer Zahl um RNA-Viren handelt. Am häufigsten sind RS-Viren, Parainfluenzaviren, Rhinoviren, Influenzaviren, Metapneumoviren sowie Adenoviren ursächlich (6,19,20). So stellen Shi et al. (2017) in ihrem systematischen Review von 329 Studien fest, dass im Jahr 2015 weltweit 33,1 Millionen Fälle RSV assoziierte Infektionen des unteren Respirationstrakts bei Kindern unter fünf Jahren auftraten (21). Akute Bronchitiden sind dabei oft mit dem gleichzeitigen Auftreten eines Atemwegsinfektes assoziiert und kommen nur selten isoliert vor (14). Bakterielle Erreger spielen bei akuten Bronchitiden nur in etwa 10 % der Fälle primär eine Rolle. Des Weiteren sind 15 % der akuten Bronchitiden durch sekundäre Bakterienbesiedlung bedingt. Zu den Erregern primär bakterieller sowie sekundär bakterieller akuter Bronchitiden zählen unter anderem *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *M. catarrhalis* sowie *S. aureus* (6,14). Weitere Erreger können Tabelle 1 entnommen werden.

Den akuten Bronchitiden können außerdem eine Vielzahl an weiteren Ätiologien, die nicht infektiöser Natur sind, zugrunde liegen. Eine wichtige Ursache stellen verschiedene Umweltfaktoren bzw. -einflüsse dar. So sollte bei rezidivierenden Bronchitiden eine allergische Genese beziehungsweise eine atopische Diathese ausgeschlossen werden. Weiterhin können unter anderem Luftverschmutzung oder auch Zigarettenrauch Ursachen für das (wiederholte) Auftreten einer Bronchitis sein (7,16). Auch Frühgeburtlichkeit sowie angeborene Erkrankungen begünstigen das Auftreten einer akuten Bronchitis (Tab. 1).

Tabelle 1: Ursachen und Trigger der akuten Bronchitis (aus 7,10,13,17–20).

infektiöse Ursachen	nicht infektiöse Ursachen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Viren</b></li> <li>• RSV</li> <li>• Parainfluenzaviren</li> <li>• Coxsackieviren</li> <li>• Influenzaviren</li> <li>• Adenoviren</li> <li>• Rhinoviren</li> <li>• Metapneumoviren</li> <li>• Coronaviren</li> <li>• Bocaviren</li> <li>• <b>Bakterien</b></li> <li>• Pneumokokken</li> <li>• Haemophilus</li> <li>• Moraxella</li> <li>• Chlamydien</li> <li>• Staphylokokken</li> <li>• Pertussis</li> <li>• Parapertussis</li> <li>• Mykoplasmen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zigarettenrauch</li> <li>• sozioökonomischer Status</li> <li>• Luftverschmutzung</li> <li>• Allergene z.B. Pollen</li> <li>• Frühgeburtlichkeit</li> <li>• angeborene Erkrankungen</li> </ul>

### 1.2.2 Symptome

So variabel die Ursachen beziehungsweise Trigger einer akuten Bronchitis sind, so unterschiedlich ist auch die damit einhergehende Symptomatik (5,14,19,21). Die Symptome einer akuten Bronchitis können unter anderem Atemnot, Brustschmerz, Husten, Kopfschmerzen und *Wheezing* umfassen (5,14,19). Allerdings sind diese Symptome nicht pathognomonisch für die akute Bronchitis. Auch andere Erkrankungen, wie beispielsweise eine Pneumonie oder ein Asthma bronchiale, können diese Symptome hervorrufen (25).

Das initiale Symptom der akuten Bronchitis ist unproduktiver, also trockener Husten. Dieser wird oft von Brustschmerz und teilweise von einer Erkrankung der oberen Atemwege, wie beispielsweise einer Rhinitis, begleitet. Auch ein leichtes Fieber ist

möglich, aber nicht typisch für die akute Bronchitis. Der starke Husten wird in den folgenden Tagen produktiver und lässt sich besser abhusten. Seine Häufigkeit nimmt dabei stetig ab. Bei obstruktivem Krankheitsbild, das heißt bei einer durch die Schwellung der kleinen Atemwege bedingten Verengung dieser, tritt oft Kurzatmigkeit und ein expiratorisches, pfeifendes Atemgeräusch (*Wheezing*) auf (12,14,26).

Die akute Bronchitis ist ein häufiger Grund für eine ärztliche Vorstellung und eine häufige Diagnose bei Kindern unter fünf Jahren (11). Von den hier genannten Symptomen stellen insbesondere Husten sowie *Wheezing* im Rahmen einer akuten Bronchitis häufige Symptome dar (23). Der Husten ist dabei einer der häufigsten Gründe, warum Eltern mit ihren Kindern bei einem Arzt vorstellig werden (12). Die Prävalenz des Hustens liegt in den USA und Europa zwischen neun und 33 % (27,28). Husten im Rahmen einer akuten Bronchitis dauert im Mittel zwischen zwei und drei Wochen an (12). Im folgenden Abschnitt sollen Husten und *Wheezing* als häufige Befunde bei einer akuten Bronchitis nun näher beleuchtet werden.

#### 1.2.2.1 Husten

Die Definition des Hustens ist nicht trivial und abhängig von der Fokuslegung. Einerseits ist Husten ein natürlicher Reflex, um beispielsweise die Atemwege zu reinigen. Andererseits ist Husten ein Symptom, welches im Rahmen verschiedener Erkrankungen, wie zum Beispiel bei der akuten Bronchitis oder der Pneumonie, auftritt. Auch bei der Übertragung von Krankheiten spielt der Husten eine wichtige Rolle (28–30).

Der Hustenzyklus ist im Allgemeinen in drei Phasen unterteilbar. Die erste Phase stellt dabei eine tiefe Einatmung dar. Im zweiten Teil folgt die Ausatmung bei einer zunächst geschlossenen Glottis. In der dritten Phase öffnet sich die Glottis als Reflex auf den Druck durch die Expiration, was durch ein charakteristisches Geräusch begleitet wird – dem Husten (9,31,32).

Der Husten kann nach verschiedenen Aspekten klassifiziert werden, wie unter anderem in nicht-infektionsbedingt und infektionsbedingt, chronisch oder akut (Zeitaspekt), feucht oder trocken (Qualität) sowie spezifisch oder unspezifisch (Ätiologie). Diese Unterteilungen sind allerdings nicht strikt voneinander getrennt und bilden Schnittmengen (29,33,34).

Die Unterteilung in infektiös und nicht-infektiös kommt gerade im Kindesalter zum Tragen. Zu den nicht-infektiösen Ursachen zählt zum Beispiel die Fremdkörperaspiration, die zu plötzlichen Hustenattacken führt. Zu den infektiösen Ursachen kindlichen Hustens zählen die akute Bronchitis oder die Bronchiolitis bei Kleinkindern und Säuglingen, welche meist durch Viren verursacht werden (19,29).

Hinsichtlich der Dauer eines Hustens und der sich daraus ergebenden Einteilung in chronisch und akut können der Literatur uneinheitliche Zeitangaben entnommen werden. In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin wird der Husten in akut, subakut sowie chronisch unterteilt. Als akut wird Husten mit einer Dauer unter zwei Wochen definiert. Husten mit einer Dauer von zwei bis acht Wochen wird als subakut bezeichnet. Chronischer Husten ist als solcher definiert, wenn er über acht Wochen andauert (34). Diese Leitlinie bezieht sich allerdings auf Husten bei erwachsenen Patienten. Grasemann und Ratjen (2018) definieren Husten bei Kindern als akut, wenn dieser weniger als drei Wochen andauert. Als chronischen Husten hingegen bezeichnen die Autoren Husten mit einer Dauer über sechs Wochen (29). Schmit und Kollegen (2013) sowie Chang und Glomb (2006) wiederum definieren Husten bei pädiatrischen Patienten unter 14 Jahren als chronisch, wenn eine Mindestdauer von vier Wochen überschritten ist (33,35). Bei Jugendlichen gilt, wie bei einem Erwachsenen, eine Mindestsymptombdauer von acht Wochen (35,36). Chang und Glomb (2006) weisen außerdem darauf hin, dass es bezüglich der Definition des Hustens keine Studien gibt, die eine eindeutige Definition des akuten beziehungsweise chronischen Hustens bei Kindern erlauben (33). Chronischer Husten entsteht häufig infolge einer viral bedingten, akuten Bronchitis (36). Dies liegt nicht an der möglichen Persistenz des Virus allein, sondern kann in der Erhöhung der Reaktionsbereitschaft des Bronchialsystems begründet sein. Weiterhin kann akuter Husten die Hustenreflexsensibilität erhöhen und so zu mehr als acht Wochen bestehendem, chronischem Husten führen (34).

Des Weiteren kann Husten anhand seiner Qualität in unproduktiv oder produktiv beziehungsweise trocken oder feucht differenziert werden. Auch eine Mischform aus beiden Varianten ist möglich, wie beispielsweise im Verlauf einer Bronchitis (9,19,26,29). Ein unproduktiver Husten liegt vor, wenn der Husten einen trockenen Charakter ohne Schleimauswurf hat. Ein produktiver Husten liegt vor, wenn Schleimauswurf vorhanden ist (9). Gemäß Kardos et al. (2019) ist produktiver Husten

weiterhin als solcher definiert, wenn eine Schleimproduktion von mindestens dreißig Millilitern innerhalb von 24 Stunden vorliegt (34). Bei Kindern kommt es beispielsweise oft bei Erkrankungen des unteren Respirationstraktes zu feuchtem, produktivem Husten. Bei der Bronchitis tritt zunächst oft rauher, trockener Husten auf, der im Verlauf produktiv wird. Auch rein trockener Husten tritt bei Kindern auf, wie beispielsweise bei einem Asthma Bronchiale (28,29). Wie schon erwähnt, ist die Einteilung des Hustens in produktiv und nicht-produktiv nicht starr. Auch die Wahrnehmung des Hustens ist hinsichtlich dieser Einteilung nicht streng trennbar. So kann Reizhusten, der einen trockenen Charakter hat, seitens des Patienten unter Umständen durchaus als verschleimt empfunden werden (34).

Produktiver und nicht-produktiver Husten können auch in physikalischer Hinsicht unterschieden werden, wie in Abbildung 2 dargestellt. Grundlage hierbei stellen Unterschiede in den Geräuschpegeln von produktivem und nicht-produktivem Husten dar (37).

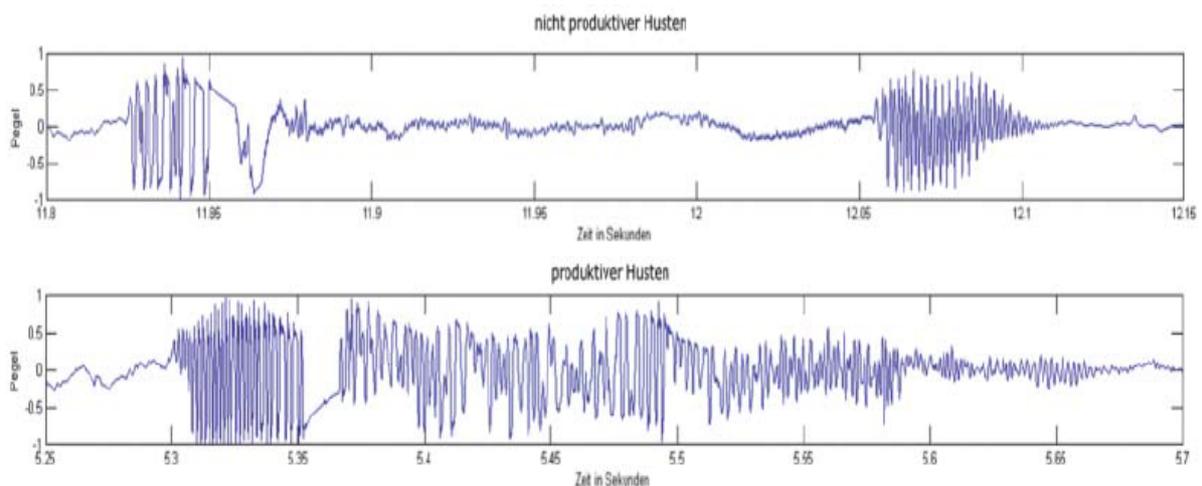


Abbildung 2: Vergleich produktiver und nicht produktiver Husten (37). Diese unterscheiden sich in ihrer Amplitudenhöhe (Geräuschpegel). Dabei ist der Umfang des Geräuschpegels in der mittleren Phase des produktiven Hustens (unten) deutlich größer als beim nicht produktiven Husten (oben).

Neben der in der Literatur hinsichtlich der Dauer nicht eindeutigen Zuordnung der Hustensymptomatik sind auch die zugrundeliegenden Ätiologien des kindlichen Hustens nicht immer eindeutig. Während der Husten bei Erwachsenen oft im Zusammenhang mit spezifischen Erkrankungen, wie zum Beispiel mit dem Asthma bronchiale oder mit Problemen im Bereich der oberen Atemwege, steht, so spielt bei Kindern auch Husten unklarer Ätiologie eine Rolle. Dieser so genannte unspezifische Husten ohne weitere Symptome ist keiner bestimmten Erkrankung oder Ursache zuordenbar. Spezifischer Husten hingegen kann beispielsweise in der akuten

Bronchitis oder in Läsionen der Atemwege begründet sein (33).

Die Diagnostik von Hustenbeschwerden erfolgt zunächst durch Anamnese und gründliche körperliche Untersuchung. Weiterhin sollte eine Basisdiagnostik, wie beispielsweise eine Lungenfunktion, durchgeführt werden. Dies ist gerade bei kleineren Kindern unter drei Jahren nicht adäquat möglich und erschwert somit die Hustendiagnostik (33). Bei der Anamnese sollte außerdem auf familiäre Besonderheiten bezüglich einer vorhandenen Disposition, beispielsweise im Sinne eines Asthma bronchiale, geachtet werden (37). Trotz des häufigen Auftretens von Husten gibt es bisher keinen Goldstandard, um den Husten der Kinder objektiv zu messen (7,28).

Die Daten von Erwachsenen sind nicht einfach auf Kinder übertragbar. Während bei Erwachsenen bestimmte Viren eine unkomplizierte Erkältung mit einer Hustensymptomatik hervorrufen, kann der gleiche Virus bei Kindern zu Erkrankungen der Bronchien führen. Weiterhin gibt es bei Erwachsenen einen geschlechtlichen Unterschied in der Hustensymptomatik, während bei Kindern eher der Durchmesser der Atemwege oder auch das Alter eine Rolle bei der Hustensensibilität spielen. Auch die Hustenursachen differieren bei Erwachsenen und Kindern. Während bei Erwachsenen der Husten oft eine Assoziation mit bestimmten Erkrankungen, wie beispielsweise mit der *Chronic Obstructive Pulmonary Disease* (COPD), aufweist, sind die Differentialdiagnosen des kindlichen Hustens oft zahlreicher und komplexer, was auch in der Einschränkung bezüglich diagnostischer Methoden begründet ist. Aber nicht nur hinsichtlich der Diagnostik gibt es bei pädiatrischen Patienten Grenzen, sondern auch in Bezug auf die Therapie. Medikamente, die bei dem Husten Erwachsener eingesetzt werden, wirken bei Kindern unter Umständen nicht (33,38).

Hinsichtlich der verschiedenen Aspekte des Hustens, wie unter anderem der Auftretenshäufigkeit von Husten allgemein oder der diagnostischen Lücke bei kindlichem Husten ist es wichtig, eine Methode zu etablieren, um Hustenereignisse objektiv zu messen. Bisherige Möglichkeiten, Husten zu messen, sind subjektiver Natur, wie zum Beispiel die Befragung der Eltern, die die respiratorischen Symptome ihrer Kinder oft anders wahrnehmen als Ärzte (7). Weitere Möglichkeiten stellen Hustentagebücher, visuelle Analog-Skalen oder auch Fragebögen dar. Auch hierbei handelt es sich um eine rein subjektive Einschätzung (35,37,39). Bereits seit den 1960er Jahren wird nach objektiveren, vom Patienten sowie vom Behandelnden

unabhängigen, Messverfahren zur Hustenanalyse beim Erwachsenen gesucht (40). Die Kombination objektiver und subjektiver Messmethoden ist ein wichtiger Baustein, um unter anderem die daraus resultierende Lebensqualität der Patienten bewerten, aber auch um den Verlauf und die Hustenausprägung zu beobachten, um so evidenzbasiert Therapieoptionen aufzeigen zu können (37). Die automatische, objektive Messung von Hustenereignissen über einen langen Zeitraum ist daher, gerade aufgrund der Dauer der Symptome, von großem Forschungsinteresse. Auf die objektiven Messungen mittels Hustenrekorder wird zu einem späteren Zeitpunkt dieser Arbeit eingegangen.

#### 1.2.2.2 Zirkadianik und nächtlicher Husten

Husten ist bei vielen Atemwegserkrankungen, wie beispielsweise dem Asthma Bronchiale, ein häufig auftretendes Symptom. Bei lungengesunden Menschen treten Hustenereignisse zumeist nur bei Erkrankungen, wie zum Beispiel im Rahmen einer Erkältung, auf. Dabei treten hier in der Regel keine Hustenereignisse in der Nacht auf. Das liegt unter anderem daran, dass die Sensitivität der Chemo- sowie Mechanorezeptoren in der Nacht vermindert ist. Zudem ist die übergeordnete Einflussnahme des ZNS reduziert. Diese Zirkadianik des Hustens ist allerdings bei bestimmten Lungenerkrankungen aufgehoben bzw. verändert (41,42). So kann es beispielsweise bei bestimmten Formen des Asthma bronchiale zu einem vermehrten Auftreten der Hustensymptomatik im Schlaf kommen (37).

Im Allgemeinen gilt Husten bei Asthmatikern als Zeichen eines nicht kontrollierten Asthmas beziehungsweise einer Exazerbation (43). Horner et al. (2011) konnten jedoch in einer Studie mit 285, an Asthma bronchiale leidenden, Kindern feststellen, dass nächtliche Symptome wie Husten in 81,3 % der Fälle außerhalb von Exazerbationen stattfanden (44). Eine Form des Asthmas, als *Cough-variant* Asthma bekannt, weist auch ohne Exazerbation nächtliche Hustenattacken auf (36,43). Diese Entität tritt oft bei Vorschulkindern auf und ist sowohl mit nächtlichem Husten als auch mit Husten bei Belastung assoziiert. Nächtlicher Husten beeinflusst das Leben der Betroffenen und kann zu Tagesmüdigkeit beziehungsweise zur Verschlechterung der Tagesbefindlichkeit führen, da diese Patienten eine Reduzierung ihrer Schlafqualität aufweisen. Dies ist unter anderem darin begründet, dass Patienten mit nächtlichem Husten durch diesen immer wieder aufwachen. Gerade am frühen Morgen zwischen

vier und sechs Uhr sind die Atemwege bei Patienten mit Asthma Bronchiale empfindlicher und der Atemwegstonus ist deutlich erhöht (36).

Falconer et al. (1993) untersuchten 15 Kinder mit Asthma bronchiale sowie nächtlichem Husten über 105 Nächte mithilfe subjektiver und objektiver Messmethoden. Die Messungen bzw. Beobachtungen ergaben, dass mittels subjektiver Messung (Hustentagebücher) in 66 von 105 Nächten (62 %) nächtlicher Husten registriert wurde. Mittels objektiver Hustenmessung durch die Verwendung eines Monitors mit Tonbandgerät konnten in 93 von 105 Nächten (89 % der Nächte) Hustenereignisse erhoben werden (45).

Ninan et al. (1995) zeigten, dass isolierter nächtlicher Husten bei den untersuchten Kindern kein ungewöhnliches Ereignis ist und ein unabhängiger Marker für kindliches Asthma sein kann. Dabei war die Prävalenz des Hustens als alleiniges Symptom bei Kindern mit niedrigem Geburtsgewicht und geringerem Gestationsalter signifikant höher als bei Kindern mit höherem Geburtsgewicht beziehungsweise einem Gestationsalter über 36 Wochen (46).

Birring et al. (2008) untersuchten die Hustenhäufigkeit bei Patienten mit chronischem Husten über 24 Stunden im Rahmen verschiedener Grunderkrankungen, wie beispielsweise beim *Cough-variant* Asthma und bei der chronischen Bronchitis. Auch hier zeigte sich nächtlicher Husten. Dieser nahm in der Nacht ab und in den Morgenstunden erneut zu (47).

Hirai et al. (2016) wiederum untersuchten die nächtliche Hustensymptomatik bei Kindern mit Asthma bronchiale sowie bei Kindern mit Hustenereignissen aber ohne Asthma bronchiale. Nächtlicher Husten bei Asthma trat in dieser Studie vor allem beim Einschlafen als auch beim Aufwachen auf. Die Daten der Kinder ohne Asthma bronchiale zeigten eine andere nächtliche Verteilung (Abb. 3) (43).

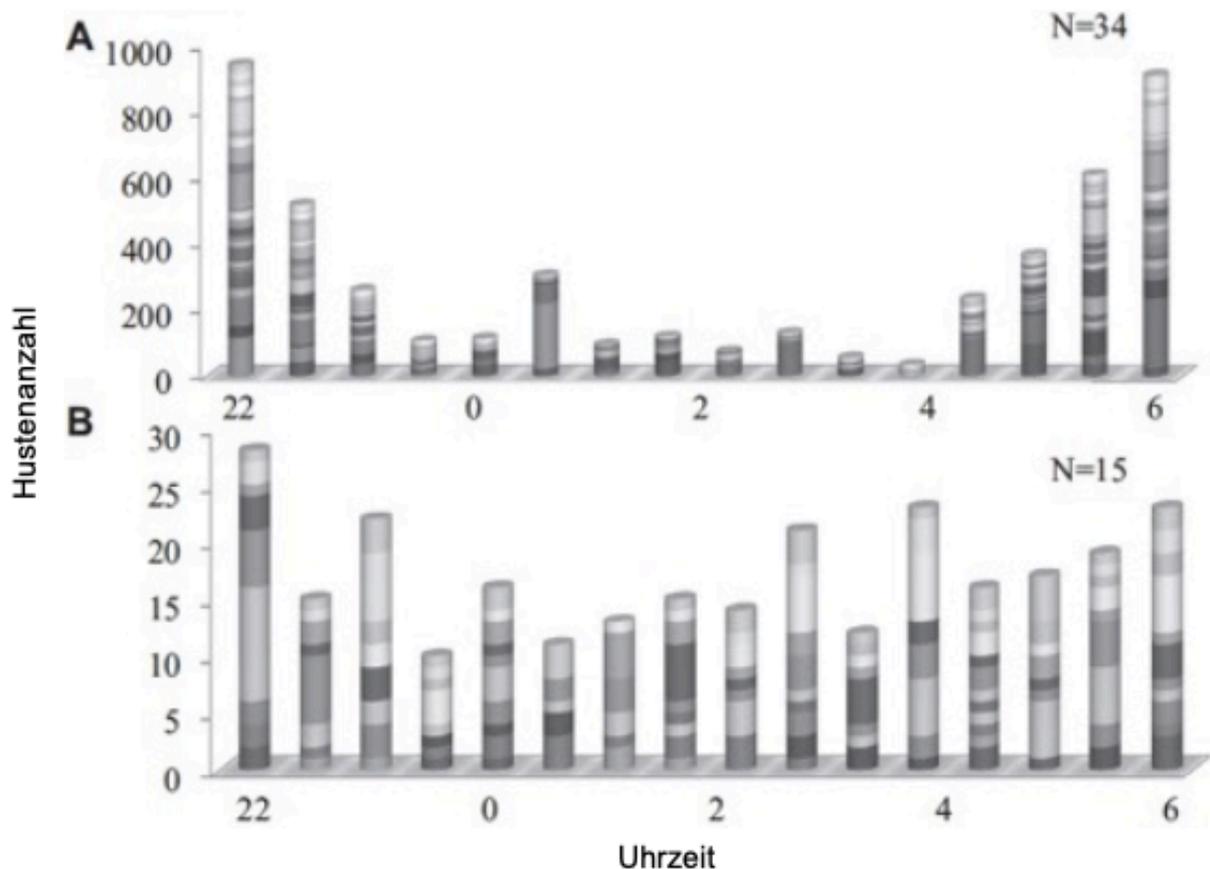


Abbildung 3: Vergleich der Hustenzählungen. Modifiziert nach Hirai et al. (43). Im oberen Diagramm A sind die Hustenhäufigkeiten der Kinder mit Asthma Bronchiale abgebildet. Beim Einschlafen sowie am Morgen ist die Hustenanzahl höher als in der restlichen Nacht. Das untere Diagramm B zeigt die Hustenhäufigkeit bei Kindern ohne Asthma Bronchiale. Man kann sehen, dass Husten hier im Gegensatz zu Diagramm A über die ganze Nacht hinweg auftritt. Ein Peak zu bestimmten Zeitpunkten ist bei Kindern ohne Asthma bronchiale nicht erkennbar.

In den bisherigen Untersuchungen zu nächtlichem Husten spielt die akute Bronchitis nur eine untergeordnete Rolle und ist wenig untersucht. Einen ersten Ansatz zur Betrachtung von Lungengeräuschen der Kinder mit akuter Bronchitis stellt die Arbeit von Nikolaizik (2016) dar. So wurden hier in einer kleinen Studie zur objektiven Lungengeräuschanalyse neben Lungengeräuschen von Kindern mit Asthma bronchiale auch jene von Kindern mit akuter Bronchitis über zwei Messnächte festgehalten. Bei den fünf Patienten mit akuter Bronchitis konnte nächtlicher Husten registriert werden (48).

Insgesamt führen der nächtliche Husten der Patienten und die veränderte Zirkadianik zu einer Unterbrechung bzw. Störung des Schlafes. So berichten ca. 50 % der Patienten mit chronischem Husten von Schlafstörungen. Diese Schlafstörungen sind ein führender Grund der Vorstellung des Patienten beim Arzt (41). Auch Desager et al. (2005) stellten fest, dass Husten einen starken Einfluss auf die Verminderung der

Schlafqualität hat. In ihrer Untersuchung war Husten vor allem mit vermehrten Einschlafstörungen assoziiert (49). Neben Einschlafstörungen führen nächtliche Symptome wie Husten zu weiteren Schlafstörungen wie frühem Erwachen, Tagesmüdigkeit, Tagesschläfrigkeit oder auch Durchschlafstörungen (50,51). Bei Kindern mit nächtlichen Symptomen konnten keine Veränderungen in den REM-Schlafstadien im Vergleich zu Patienten ohne nächtliche Asthmasymptome festgestellt werden. So sind Schlafstörungen mit einer verminderten Schlafqualität durch nächtliches Erwachen assoziiert (50,52).

#### 1.2.2.3 Exkurs: Auskultationsbefunde

Um die klinische Diagnose einer akuten Bronchitis stellen zu können, ist die Auskultation unter Zuhilfenahme des Stethoskops ein zentrales und wichtiges Element. Sie ist ohne großen Aufwand durchführbar, kostengünstig und nicht-invasiv. Gerade auch bei einem Notfall ist es so möglich, gezielt Differenzialdiagnosen zu stellen (36,39,48). Der klinische Nutzen der Auskultation ist jedoch auch begrenzt. Einerseits ist das klassische Auskultieren mit dem Stethoskop ein subjektiver Prozess, was heißt, dass es vom jeweiligen Untersucher abhängig ist. Das betrifft zum Beispiel die Erfahrung des Untersuchers, aber auch dessen Hörvermögen. Andererseits ist die Auskultation immer nur eine Momentaufnahme (56). Zeigt der Patient zum Zeitpunkt der Auskultation keine Symptome, werden relevante Befunde unter Umständen übersehen (53,54).

Mithilfe der Auskultation können normale und pathologische Atemgeräusche sowie Atemnebengeräusche wahrgenommen werden. Atemgeräusche entstehen durch turbulente Strömungen in den Atemwegen, die durch das Lungengewebe an die Thoraxwand weitergeleitet werden (53). Es können inspiratorische und expiratorische Atemgeräusche unterschieden werden. Inspiratorische Atemgeräusche entstehen im Zuge der Einatmung. Hingegen entstehen expiratorische Atemgeräusche bei der Ausatmung (53,56).

Atemgeräusche werden durch mögliche Veränderungen des Lungengewebes beeinflusst. Durch diese Veränderungen entsteht wiederum eine Änderung des Schalls in seiner Frequenz, die der Untersucher bei der Auskultation der Lunge akustisch vernehmen kann. Ein Überblick über mögliche Ursachen pathologischer Atemgeräusche zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2: normale und pathologische Atemgeräusche (53).

Atemgeräusch	•Beispiele
normales Atemgeräusch	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Lungengeräusch</li> <li>•Trachealgeräusch</li> </ul>
verstärkt	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pneumonie</li> <li>•bei einem sehr schlanken Menschen</li> </ul>
abgeschwächt	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pleuraerguss</li> <li>•Adipositas</li> <li>•bronchiale Obstruktion</li> </ul>
aufgehoben	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Pneumothorax</li> <li>•Tumor</li> <li>•bronchiale Obstruktion</li> </ul>

Ein normales Atemgeräusch, über der Lunge auskultiert, kann man bei der Einatmung deutlich und klar hören, bei der Ausatmung ist es nur in der frühen Expiration zu hören und wird, aufgrund der verminderten Strömungsgeschwindigkeit, zunehmend leiser (53,57). Das inspiratorische normale Atemgeräusch entsteht an zwei Orten: den lobären sowie segmentalen Anteilen des Bronchialbaums. Dem normalen Atemgeräusch liegt dabei eine turbulente Strömung zugrunde (53). Im Bereich der kleineren Anteile der Atemwege wird die Flussgeschwindigkeit durch eine Erhöhung des bronchialen Gesamtquerschnittes tendenziell immer geringer. Der Fluss geht hierbei nahezu in eine laminare Strömung über und im Bereich der Alveolen erfolgt dann der Gasaustausch über einen reinen Diffusionsprozess. Diffusion und laminarer Strömungsfluss sind geräuschlose Prozesse (Abb. 4) (53,54,57).

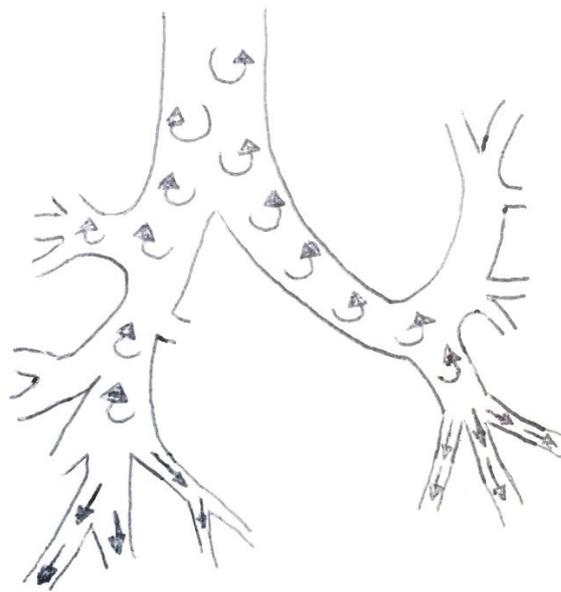


Abbildung 4: Turbulente und laminare Strömung (eigene Abbildung). In den großen, oberen Anteilen des hier abgebildeten Bronchialbaums entsteht eine turbulente Strömung bei Inspiration. In den tiefer liegenden, kleineren Anteilen wiederum entsteht eine laminare (gradlinige) Strömung. Diese Strömung ist für den physiologischen Gasaustausch notwendig. Bei verschiedenen Erkrankungen kann das physiologische Atemgeräusch verändert sein, sodass eigentlich geräuschlose Prozesse nun hörbar sind und der Gasaustausch nicht einwandfrei stattfinden kann.

Von den beschriebenen Atemgeräuschen können Atemnebengeräusche differenziert werden. In den meisten Fällen stellen Atemnebengeräusche einen pathologischen Befund dar. Die Einteilung der Atemnebengeräusche erfolgt anhand der zeitlichen Ausdehnung des jeweiligen Geräusches. Kontinuierliche Geräusche stellen dabei länger andauernde Geräusche dar, wo hingegen diskontinuierliche Geräusche kürzer sind (Tab. 3) (53).

Tabelle 3: Atemnebengeräusche (53).

kontinuierliche Atemnebengeräusche	diskontinuierliche Atemnebengeräusche
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Giemen (<i>Wheezing</i>)</li> <li>• Brummen</li> <li>• Stridor</li> <li>• Schnarchen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rasselgeräusche</li> <li>• Pleurareiben</li> </ul>

Kontinuierliche Nebengeräusche entstehen einerseits durch von Sekretansammlungen verursachte Schwingungen oder andererseits durch Bronchialwandszillationen im Rahmen von Obstruktionsprozessen der Bronchien

(36,53). Diese akustischen Erscheinungen können hochfrequent oder tieffrequent sein, aber sie entstehen in beiden Fällen nur, wenn die Atemflussgeschwindigkeit ausreichend ist. Zu den hochfrequenten Atemnebengeräuschen zählen das Giemen und Pfeifen, welche in der englischen Sprache auch unter dem Begriff des *Wheezings* zusammengefasst werden (53,58). Unter der Auskultation der Patienten ist bei einer akuten Bronchitis häufig ein *Wheezing* zu hören, worauf im folgenden Unterkapitel näher eingegangen wird.

#### 1.2.2.4 Wheezing

Das *Wheezing* ist ein musikalisches Geräusch, welches in der Regel länger als 100 Millisekunden andauert. Es handelt sich bei dem *Wheezing* um ein hochfrequentes, pfeifendes Atemnebengeräusch, das ein Frequenzband von etwa 100 bis 1000 Herz zeigt und bei starker Obstruktion unter Umständen auch ohne Stethoskop zu vernehmen ist (36,56,57). Neben der akuten Bronchitis sind ein Asthma bronchiale oder auch eine Fremdkörperaspiration typische Ursachen für ein *Wheezing* im Kindesalter (53,57,59,60).

Die Entstehung von *Wheezing* ist durch eine Limitierung des Luftflusses bedingt, wie beispielsweise durch Sekretansammlungen. Auch die Abnahme des Druckes oder Druckschwankungen in den Bronchien und deren Kompression können zu Wheezingereignissen führen. Dies bedeutet dennoch nicht, dass jede bronchiale Obstruktion zwangsweise auch zu einem *Wheezing* führt (53,54,56,61).

Wheezingereignisse können in jeder Phase der Atmung, das heißt sowohl während der Expiration als auch während der Inspiration, auftreten. Dies ist unter anderem abhängig vom Schweregrad der Obstruktion (53,54,57). Bei kleinen Kindern tritt *Wheezing* zumeist in der Expirationsphase auf (59,62). Ein Beispiel für expiratorisches *Wheezing* kann Abbildung 5 entnommen werden.

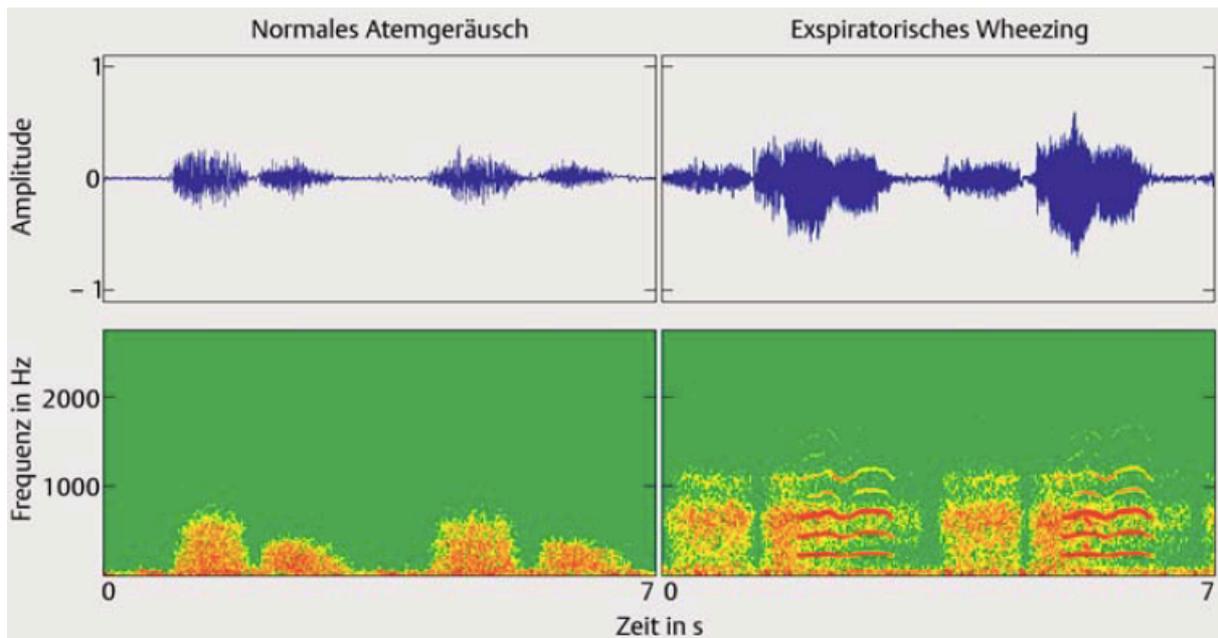


Abbildung 5: Vergleich normales Atemgeräusch (links) und *Wheezing* (rechts) (36). In dem oberen Bereich ist die Amplitude zu sehen. Diese beschreibt den Lautstärkepegel und ist beim *Wheezing* erkennbar verbreitert. Im unteren Bereich zeigt sich eine Frequenzveränderung beim *Wheezing* im Vergleich zum normalen Atemgeräusch. Das Expirium ist deutlich verlängert und die Frequenzen sind höher als bei dem normalen Atemgeräusch.

Zahlreiche Studien belegen, dass *Wheezing* eine verbreitete Problematik in der frühen Kindheit ist (60,63). *Wheezing* im Vorschulalter ist meist mit einer viralen Erkrankung der Atemwege, wie beispielsweise mit einer Obstruktion der unteren Atemwege, assoziiert. In etwa ein Drittel der Kinder erlebt bis zum dritten Lebensjahr eine *Wheezing*-episode (62,64). Kumulative Schätzungen der Prävalenz durch Brandl et al. (2008) ergeben eine Prävalenz des *Wheezings* von 50 % bis zum sechsten Lebensjahr (62). Die Prävalenz ist bei Kindern zunehmend, wobei eine genaue Schätzung aufgrund verschiedener Umstände problematisch ist. Beispielsweise kann die Bedeutung des Begriffs *Wheezing* zwischen Eltern und Ärzten differierend sein. So schätzen Eltern ein Symptom des Kindes unter Umständen als *Wheezing* ein, obwohl es per definitionem kein *Wheezing* darstellt. Fraglich ist auch, ob Eltern unter dem Begriff *Wheezing* die wissenschaftliche beziehungsweise klinische Definition verstehen und so *Wheezing* richtig einordnen beziehungsweise beurteilen können (36,63,65). Auch die Häufigkeit von Ereignissen des *Wheezings* kann in einigen Ländern nicht genau beurteilt werden, da dort kein äquivalenter Begriff für das *Wheezing* etabliert ist (65). *Wheezing* kann des Weiteren anhand verschiedener Aspekte unterteilt werden, wie beispielsweise in mono- und polyphonisch, in transient, persistierend und late-onset sowie in multi-trigger und episodisch viral.

Das monophonische *Wheezing* ist ein pfeifendes Geräusch, welches inspiratorisch und expiratorisch auftreten kann (54,59). Monophonisches *Wheezing* kann beispielsweise durch Fremdkörperaspiration im Bereich eines Hauptbronchus hervorgerufen werden. Bei sehr zentraler Obstruktion, zum Beispiel in der distalen Trachea, kann ein inspiratorischer Stridor auftreten (66). Polyphonisches *Wheezing* hingegen besteht insbesondere während der Expiration und wird auch als typisches *Wheezing* bezeichnet. Diese Form des *Wheezings* tritt beispielsweise im Rahmen eines Asthmaanfalls oder einer akuten Bronchitis auf und besteht aus verschiedenen Tönen, die aus den distalen Abschnitten der Bronchien entstammen. Das hörbare *Wheezing* ist, so die Annahme, dadurch bedingt, dass durch eine Obstruktion der kleinen Atemwege der Atemfluss gering ist und deren Gesamtquerschnitt im Vergleich zu den zentralen, großen Atemwegen zu groß, sodass das polyphonische *Wheezing* durch Kompression dieser zentralen Atemwegsabschnitte entsteht. Die Unterscheidung in poly- und monophonisch ist differentialdiagnostisch relevant, da zum Beispiel in der Auskultation zwischen einer Bronchitis und einer Fremdkörperaspiration Unterschiede hörbar sind (59,66).

Eine weitere Einteilung des *Wheezings* bezieht sich auf die Dauer der Symptomatik und kann nur retrospektiv beurteilt werden. Transientes *Wheezing* tritt erstmals bis zum dritten Lebensjahr auf und verschwindet spätestens bis zum 6. Lebensjahr. Persistierendes *Wheezing* hingegen besteht auch über das sechste Lebensjahr hinweg. Das late-onset *Wheezing* tritt erst nach dem dritten Lebensjahr auf. Klinisch spielt diese Einteilung eine untergeordnete Rolle und wird vorrangig in epidemiologischen retrospektiven Studien verwendet (62,64).

Eine weit verbreitete, klinisch nutzbare Einteilung des *Wheezings* ist die Einteilung in multi-trigger sowie episodisches virales *Wheezing*. Episodisches *Wheezing* tritt häufig bei Kindern im Vorschulalter auf und ist mit viralen Infekten, wie beispielsweise mit einer akuten viralen Bronchitis, assoziiert. Zwischen den einzelnen Episoden treten Phasen ohne Symptome auf. Beim multi-trigger *Wheezing* hingegen ist nicht zwingend allein ein viraler respiratorischer Infekt ursächlich für *Wheezingereignisse*. Unter anderem können Tabakrauch oder Allergene *Wheezingereignisse* auslösen oder verstärken. Anders als beim episodischen viralen *Wheezing* können auch zwischen den Episoden *Wheezingereignisse* auftreten. Einerseits kann multi-trigger *Wheezing* aus einem episodisch viralen *Wheezing* hervorgehen. Andererseits kann das

episodische virale *Wheezing* bis etwa zum sechsten Lebensjahr ganz verschwinden oder aber darüber hinaus auch im Schulalter weiter bestehen (36,62,64).

#### 1.2.2.5 Nächtliches Wheezing

Bei respiratorischen Erkrankungen kann *Wheezing* im Schlaf auftreten. Eine Verschlechterung beziehungsweise Zunahme des *Wheezings* in der Nacht, wie im Rahmen des Asthma bronchiale, ist nicht ungewöhnlich (67,68).

So konnten Gross et al. (2007) *Wheezing* bei Kindern und Erwachsenen mit verschiedenen Erkrankungen, wie unter anderem Asthma bronchiale, nachweisen. Dieses trat dabei unregelmäßig über die gesamte Nacht verteilt auf (Abb. 6) (56).

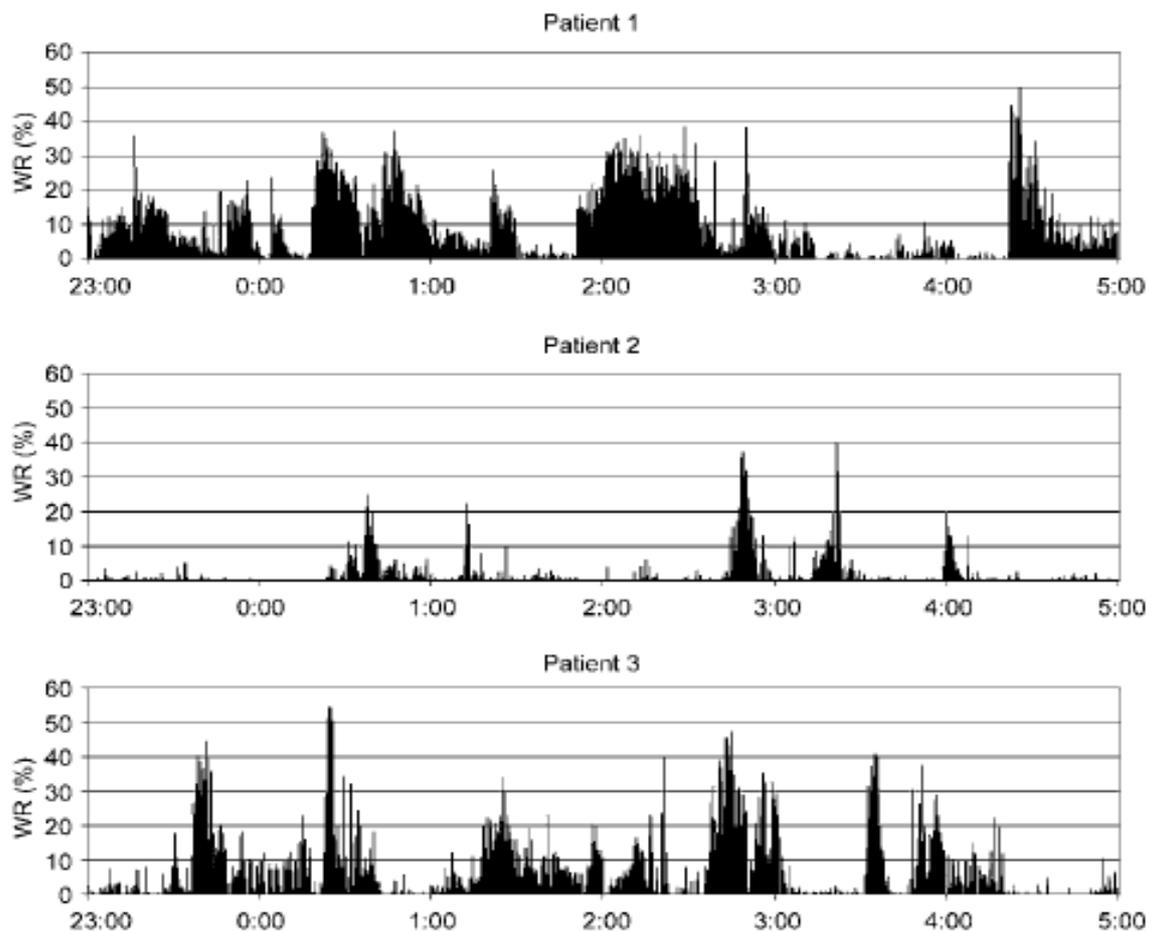


Abbildung 6: Nächtliches *Wheezing* bei Patienten mit Asthma bronchiale (56). Hier sind die *Wheezing*phasenraten nächtlicher Lungengeräuschaufzeichnungen abgebildet. *Wheezing* tritt dabei unregelmäßig über die Nacht hinweg auf.

Mithilfe der Kombination der Lungengeräuschanalyse mit einer Polysomnographie konnten Gross et al. (2007) weiterhin zeigen, dass der Schlaf während des ausgeprägten nächtlichen *Wheezings* eines Patienten öfter unterbrochen war als in Phasen mit wenig *Wheezing* (Abb. 7).

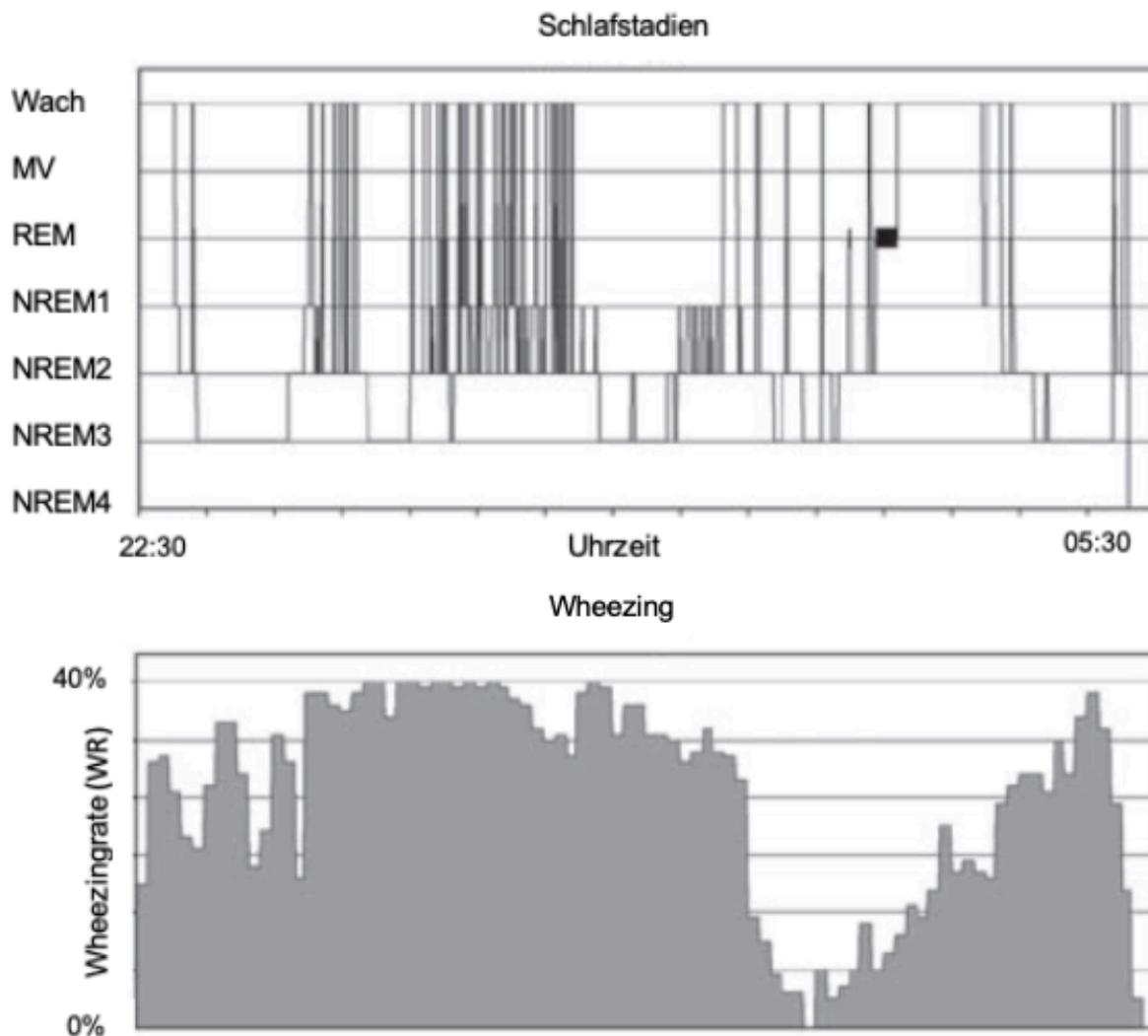


Abbildung 7: Schlafstadien bei nächtlichem *Wheezing*. Modifiziert nach (56). Der Patient zeigt in Phasen stärkeren *Wheezings* vermehrte Wachheitsphasen zwischen 23:30 Uhr und 02:00 Uhr nachts. In der zweiten Nachthälfte lässt das *Wheezing* zunächst nach und die Wachzeiten werden geringer. Zum Ende der Schlafzeit ist das *Wheezing* wieder zunehmend.

Desager et al. (2005) konnten bei 8,8 % der Kinder mit asthmatischer Symptomatik nächtliches *Wheezing* feststellen. Jungen waren dabei häufiger betroffen als Mädchen. Es konnte außerdem gezeigt werden, dass nächtliches *Wheezing* einen Einfluss auf den Schlaf und die Tagesbefindlichkeit hat. Das *Wheezing* der Schulkinder stand dabei in Assoziation mit Einschlafschwierigkeiten, Tagesmüdig- sowie Schläfrigkeit und einem unruhigen Schlaf (49).

Auch Bentur et al. (2003) fanden in der Monitoruntersuchung von 12 Kindern mit nächtlichen Asthmasymptomen mittels PulmoTrack® deutliches *Wheezing* im Vergleich zu den sieben gesunden Kontrollpatienten. Die Standardmethoden, wie beispielsweise die spirometrische Messung, ergaben eine Korrelation mit dem nächtlichen *Wheezing* bei den betroffenen Patienten. Unter Behandlung mit

Montelukast konnte ein signifikanter Rückgang des nächtlichen *Wheezings* nachgewiesen werden (68).

Nächtliches *Wheezing* bei Atemwegserkrankungen ist ein häufiges Problem. Gerade bei Patienten mit Asthma bronchiale wird oft eine Verschlechterung der Symptomatik in der Nacht berichtet (69). Bei Kindern mit akuter Bronchitis ist die nächtliche Symptomatik hingegen noch wenig untersucht. Nikolaizik (2016) konnte zwar in einer ersten kleinen Untersuchung nächtlicher Lungengeräusche von Kindern mit unterschiedlichen respiratorischen Erkrankungen wie Pneumonie, Asthma bronchiale oder akuter Bronchitis nächtliches *Wheezing* aufzeigen (48). Die geringe Fallzahl lässt allerdings keine allgemeingültigen Schlüsse bezüglich des *Wheezings* bei Kindern zu.

Husten oder *Wheezing* können zu einer Beeinflussung der Lebensqualität des Betroffenen und seines Umfeldes führen (38,49,70). Dabei spielen einerseits physische Faktoren wie unter anderem Kopfschmerzen eine Rolle, andererseits jedoch auch weniger sichtbare psychische Einflüsse. Auch auf soziale Aspekte hat Husten einen großen Einfluss (Tab. 4) (71).

Tabelle 4: Einfluss von Husten auf die Lebensqualität. Modifiziert nach (71). Husten beeinflusst das Leben der betroffenen auf verschiedenen Ebenen. Neben sichtbaren Zeichen spielen auch psychische Faktoren eine große Rolle.

physisch	sozial	psychisch
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Brustschmerzen</li> <li>•Kopfschmerzen</li> <li>•Übelkeit</li> <li>•raue Stimme</li> <li>•Synkopen</li> <li>•Inkontinenz</li> <li>•Hernien</li> <li>•Schlafentzug</li> <li>•Lethargie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Beziehungsprobleme</li> <li>•Beeinträchtigung der Arbeit</li> <li>•Vermeidung sozialer Veranstaltungen</li> <li>•Angst vor öffentlichen Orten</li> <li>•gestörte Telefonate</li> <li>•gestörtes Essen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Angst</li> <li>•Verlegenheit</li> <li>•Frustration</li> <li>•Depression</li> <li>•Angst vor ernsten Erkrankungen</li> </ul>

Husten kann den Patienten täglich zu jeder Zeit stören, wie beispielsweise beim Essen oder Schlafen. Nächtlicher Husten tritt bei verschiedenen respiratorischen Erkrankungen wie dem Asthma bronchiale oder der akuten Bronchitis auf (7,36,41,71).

Turner-Warwick (1988) führte Befragungen von 7729 nicht hospitalisierten erwachsenen Asthmapatienten durch und zeigte auf, dass respiratorische Symptome bei 74 % der Patienten für nächtliches Erwachen einmal in der Woche verantwortlich sind. Weiterhin konnte in der gleichen Untersuchung festgestellt werden, dass 39 % der Studienteilnehmer sogar jede Nacht durch respiratorische Symptome erwachen. 67 % der Befragten gaben an, bei Symptombeginn unter 29 Jahre alt gewesen zu sein (67).

Unabhängig von der Art sowie Ursache des Hustens kann dieser sowohl für den Betroffenen selbst, aber auch für das Umfeld als sehr störend empfunden werden und großen Einfluss auf die Lebensqualität haben (8,38,71). So führten Fagnano et al. (2011) eine Fragebogenuntersuchung zur nächtlichen Asthmasymptomatik und Schlafqualität bei 287 Kindern durch, die bei 41 % intermittierende und bei 59 % der Kinder persistierende nächtliche Symptome ergab. Diese Symptome waren signifikant mit einer schlechteren kindlichen und elterlichen Schlafqualität und einer Verschlechterung der Lebensqualität assoziiert. Es zeigte sich zudem eine signifikante Assoziation zwischen nächtlichen Symptomen der Kinder und Depressionen der Eltern. Je schwerer die nächtlichen Symptome der Kinder waren, desto häufiger traten depressive Symptome bei den Eltern auf. Weiterhin war die Anzahl der schlaflosen Nächte höher und die Lebensqualität der Eltern signifikant niedriger, je ausgeprägter die nächtliche Symptomatik der Kinder war (72).

In einer Studie zu Schlafstörungen und dessen Folgen bei Schulkindern mit *Wheezing* konnte festgestellt werden, dass die Schlafqualität bei betroffenen Kindern vermindert ist und Tagesmüdigkeit gehäuft vorkommt. Desager et al. (2005) zeigten, dass das Risiko für Einschlafstörungen doppelt so hoch und für unruhigem Schlaf fünf Mal so hoch ist wie bei Kindern ohne nächtliches *Wheezing*. Die nächtliche Symptomatik beeinflusst auch die Lebensqualität. Kinder mit *Wheezing* haben ein vierfach höheres Risiko an Tagesschläfrigkeit zu leiden, das heißt sie haben Probleme, sich tagsüber wachzuhalten. Das Risiko eines Kindes mit *Wheezing* von Tagesmüdigkeit betroffen zu sein, also dem Zustand müde zu sein, jedoch nicht am Tag einschlafen zu können, ist im Vergleich zu dem Untersuchungskollektiv ohne *Wheezing* sogar fünfmal so groß (49).

Des Weiteren hat die reduzierte Schlafqualität, bedingt durch die nächtlichen Symptome, auch einen Einfluss auf Aufmerksamkeit, Schulleistung sowie

Verhaltensweisen der Kinder (72,73). Neben dem Anhäufen von Fehltagen in der Schule bleiben Eltern aufgrund der Erkrankung des Kindes auch von der Arbeit fern (23,73). Diette et al. (2000) fanden in einer Befragung der Eltern von 438 Kindern mit nächtlichem Asthma heraus, dass 35 % der Kinder innerhalb der vier Wochen vor der Befragung mindestens einen Schultag verpassten. 36 % gaben an, dass die Schulleistungen unter der Symptomatik leiden. Die Analyse der Umfrage ergab einen signifikanten Trend zwischen nächtlichem Erwachen und der Wahrscheinlichkeit der Schulverschlechterung, des Arbeitsausfalls der Eltern und dem Fehlen in der Schule (73). Neben der Schlafqualität von Eltern und Kindern haben nächtliche Symptome also auch Einfluss auf das alltägliche Leben der Betroffenen.

### **1.3 Lungengeräuschanalyse**

Respiratorische Symptome wie Husten und *Wheezing* sind objektiv schwer fassbar. Eine optimale sowie objektive Methode, um beispielsweise Hustenereignisse bei Kindern zu schätzen, ist bisher nicht etabliert (7). Da die Diagnose einer akuten Bronchitis anhand klinischer Symptome erfolgt, ist es umso wichtiger, die Schwere der Symptome objektiv einschätzen zu können (13,16). Bisher ist man bei der Diagnostik von Atemwegereignissen auf die Angaben des Patienten oder dessen Angehörigen angewiesen. Hierzu stehen verschiedene Fragebögen zur Verfügung. Nächtlicher Husten bei Kindern mit Bronchitis wird bisher durch retrospektive Befragung der Erziehungsberechtigten abgefragt (37). Diese und andere subjektive Methoden zur Einordnung der Schwere und Qualität der Symptome sind mit einer hohen Varianz assoziiert, da die Einschätzung der Patienten und die akustisch gemessenen Befunde auseinanderweichen (36,45,74). Eltern schätzen respiratorische Symptome ihrer Kinder anders ein als ärztliches Personal. So können Eltern beispielsweise *Wheezing* nicht genau einschätzen, da ihnen die notwendigen Instrumente, wie zum Beispiel ein Stethoskop, nicht zur Verfügung stehen. Sie nehmen *Wheezing* somit eher später wahr, da ein leises *Wheezing* mit dem Ohr nicht hörbar ist. Gerade die *Wheezing*raten werden demnach häufig falsch eingeschätzt (36). Auch die präzise elterliche nächtliche Zählung des Hustens des Kindes ist für viele Eltern nicht möglich. Die subjektive Wiedergabe von Symptomen wird von Umweltfaktoren, der Persönlichkeit der Eltern aber auch vom klinischen Rahmen beeinflusst (7). Weiterhin ist für die meisten diagnostischen Möglichkeiten, wie zum Beispiel für einen

Lungenfunktionstest, die Mitarbeit der Patienten nötig. Nächtliche Symptome werden dabei nicht erfasst (56).

Aufgrund der beschriebenen Problematik der subjektiven Diagnostik ist es daher für Ärzte und Eltern sinnvoll und hilfreich, Daten über den klinischen Verlauf und die Symptomatik der akuten Bronchitis zu kennen. Objektive Messungen, zum Beispiel von Hustenereignissen, wären einerseits für therapeutische Zwecke nützlich, andererseits aber auch für ergänzende Untersuchungen im klinischen Alltag (36).

Mit der Lungengeräuschanalyse via Hustenrekorder gibt es einen Ansatz, um mithilfe eines objektiven Messinstrumentes valide Daten zur Ereignishäufigkeit verschiedener Lungengeräusche, aber auch zur Wirksamkeit der Medikation auf die Symptomatik zu erlangen (36). Bereits seit den 1950er Jahren gibt es Bestrebungen, Hustenereignisse objektiv zu messen, da die bisherige manuelle Messung von Hustenereignissen einen extrem aufwendigen Prozess darstellt (75). Die Erfassung von Hustenereignissen und Lungengeräuschen, wie beispielsweise *Wheezing*, erfolgt dabei mithilfe von ambulant einsetzbaren Rekordern, wie unter anderem mit dem *Cough Monitor* von Hirai et al. (2015), dem *Cough Meter* oder aber dem *Leicester Cough Monitor* (LCM) (7,36,47,74). Diese Geräte ermöglichen, mithilfe von Mikrofonen, Husten und *Wheezing* objektiv und über einen Zeitraum von bis zu 24 Stunden zu messen (47). Mittels Monitorsystemen ist es möglich, Atemwegereignisse auch über Nacht unabhängig von der Vigilanz des Patienten zu messen. Bisher wurden diese Monitore zumeist bei Erwachsenen sowie älteren Kindern eingesetzt, wie zum Beispiel bei Barry et al. (2006) sowie Smith et al. (2006) (7,31,76). Auf den in dieser Arbeit verwendeten LEOSound Monitor wird im Material- und Methodenteil näher eingegangen.

Chang et al. (1998) verglichen zwei subjektive Scores (Hustentagebuchkarten) mit ihrem ambulanten *Cough Meter*. So ließen sie zunächst die Eltern diese Hustenscores für Tag und Nacht ausfüllen und danach die Patienten, die beim Ausfüllen Unterstützung durch die Eltern erhalten haben. Es konnte gezeigt werden, dass die Hustenkarten sehr variable Ergebnisse lieferten und die nächtlichen Daten sehr unzuverlässig waren. Die kindlichen retrospektiven Angaben waren etwas genauer als die der Eltern. Außerdem war die Definition der Schwere des Hustens ungenau. So konnte man mit der subjektiven Methode der Hustenkarten nicht sagen, ob alle Eltern die Lautstärke oder aber die Länge des Hustens als Maßstab für die Schwere der Symptome des Kindes genutzt haben. Die objektive Messung zog hier hingegen die

Frequenz als Maßstab heran. Weiterhin wurden in der Untersuchung bei kleineren Kindern Probleme mit dem *Cough Meter* aufgezeigt. Auch die Kosten des *Cough Meters* sowie die „Nebenkosten“, zum Beispiel für das notwendige Personal, erwiesen sich als sehr hoch und damit als ein limitierender Faktor für einen längeren Einsatz (74).

Smith et al. (2006) verglichen in ihrer Studie die manuelle Hustenzählung von Videoaufnahmen mit der manuellen Hustenzählung mithilfe eines digitalen Audiorekorders. Ziel war es, herauszufinden, ob die Audioaufnahmen zur Hustenzählung vergleichbare Ergebnisse wie eine Videoaufnahme liefern, um so die Perspektiven hinsichtlich zukünftiger ambulanter Messungen zu erörtern. In der Studie konnte aufgezeigt werden, dass Tonaufnahmen vergleichbare Ergebnisse liefern. Smith et al. (2006) sahen den Vorteil des digitalen Audiorekorders gegenüber der Videoanalyse von Hustenereignissen einerseits in der Portabilität begründet, andererseits war der Patient bei der Messung nicht in seiner Bewegung eingeschränkt. Messungen mit digitalen Geräten können im gewohnten Umfeld stattfinden und anschließend manuell ausgezählt werden. Die Verwendung solcher digitalen Rekorder kann so als Grundlage für die Validierung ambulanter automatischer Hustenmonitore dienen. Weiterhin ist die Tonqualität der Aufnahme der Atemwegsereignisse mittels Videoaufnahmen geringer als von Audioaufnahmen. Auch die Analyse der Hustenereignisse war mit der digitalen Methode schneller möglich (76).

Birring et al. (2008) entwickelten und validierten den *Leicester Cough Monitor* (LCM), indem sie Lungengeräusche von Patienten mit chronischem Husten bei verschiedenen Grunderkrankungen analysierten und mit der manuellen Hustenzählung mittels Videoanalyse verglichen. In zwei Validierungsstadien zeigten sie, dass die Lungengeräuschanalyse via LCM eine valide und objektive Möglichkeit zur automatischen Hustenmessung im Vergleich zum Goldstandard der manuellen Hustenzählung via Videoanalyse darstellt (47).

Hirai et al. (2015) verglichen ihren Hustenmonitor einerseits mit subjektiven Fragebögen sowie andererseits mit der Video-Audio-Methode. Hier konnte festgestellt werden, dass das verwendete Video-Audio-System gegenüber dem Hustenmonitor einige Einschränkungen aufwies. Möglicherweise wurden leise Hustenereignisse nicht erfasst. Weiterhin kann das Video-System Hustenereignisse verpasst haben, wenn der Patient mit dem Gesicht nicht in Richtung Kamera gelegen hat. In dieser Studie schien,

ähnlich der oben beleuchteten Studien, der Hustenmonitor eine präzisere Alternative darzustellen, die unabhängig von der Liegeposition und von Bewegungen des Patienten ist (7).

Neben der Analyse von Husten kann auch *Wheezing* mithilfe automatischer Monitore erhoben und analysiert werden. So haben Fischer et al. (2016) Lungengeräusche von Säuglingen auf einer Intensivstation, die respiratorische Unterstützung benötigten, hinsichtlich *Wheezing* mithilfe des PulmoTrack® sowie der computergestützten respiratorischen Geräuschanalyse (CORSA) gemessen und mit Ergebnissen von Lungenfunktionstestungen in Bezug gesetzt. Hier konnte die Eignung des PulmoTrack® für Säuglinge bestätigt werden. Kinder, die ein expiratorisches *Wheezing* aufwiesen, konnten per CORSA automatisch detektiert werden. Diese Säuglinge zeigten Veränderungen in der Lungenfunktionstestung, die auf eine Atemwegsobstruktion hindeuteten. Atemwegswiderstand und automatisch gemessenes expiratorisches *Wheezing* korrelierten zudem signifikant miteinander (61).

Die Lungengeräuschanalyse mithilfe von Rekordern wird bereits als möglicher zukünftiger Standard zur Objektivierung von Husten diskutiert (37,75). Bereits 2007 forderten Morice et al. in einem Artikel zu den ERS Richtlinien zur Hustenbewertung die (Weiter-)Entwicklung ambulanter, digitaler Monitore, die Aufnahmen von bis zu 24 Stunden Länge ermöglichen (75). So ist es möglich, Symptome akustisch aufzunehmen und mithilfe eines Programms objektiv auszuwerten (37,47).

Bei Kindern wurde die Lungengeräuschanalyse bisher nur bei Asthma bronchiale und chronischem Husten in kleinen Fallzahlen erforscht (36,37,47,56). Andere respiratorische Erkrankungen, unter anderem die akute Bronchitis, wurden mit dieser Methode noch nicht untersucht. Die Implementierung von Monitoren zur Analyse der Lungengeräusche in den medizinischen Alltag ist jedoch ein wichtiger Schritt, um Diagnostik und Therapie zahlreicher respiratorischer Erkrankungen, gerade bei Kindern, zu hinterfragen und weiter zu verbessern. Dazu soll diese Arbeit einen Beitrag leisten.

## 1.4 Fragestellung

In dieser Arbeit sollen nächtlich auftretende akustische Atemwegereignisse von Kindern mit akuter Bronchitis gemessen und analysiert werden. Mit wiederholten nächtlichen Messungen der auftretenden Atemwegereignisse soll ein Vergleich von subjektiven und objektiven Verfahren der Einschätzung der Symptome der akuten Bronchitis ermöglicht werden. Dabei werden validierte Fragebögen sowie der *Bronchitis Severity Score*, eine Skala zur klinischen Einschätzung der Schwere einer Bronchitis, als subjektive Methoden und der LEOSound als objektive Methode der nächtlichen Messung von Lungengeräuschen verwendet, um im Konkreten folgende Fragestellungen zu beantworten:

1. Ist der LEOSound für die objektive Messung der Lungengeräusche im Rahmen der kindlichen akuten Bronchitis geeignet?
2. Wie hoch ist die Prävalenz von nächtlichem Husten und *Wheezing* bei Kindern mit akuter Bronchitis?
3. Besteht ein Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Eltern bezüglich nächtlichen Hustens (Hustenscore) und der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz (Hustenepochen)?
4. Wie korreliert der *Bronchitis Severity Score* mit der objektiv gemessenen Frequenz von Husten und *Wheezing*?
5. Inwiefern ist der *Bronchitis Severity Score* zur Vorhersage objektiver Hustenereignisse in Konkurrenz zur subjektiven Einschätzung der Eltern und des Parameters *Wheezing* geeignet?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studienregistrierung

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie erstellt. Hierbei waren vier Studienzentren involviert (Tab. 5).

Tabelle 5: Übersicht über die teilnehmenden Studienzentren.

Studienzentrum	Verantwortliche Fachärzte
Pädiatrische Pneumologie der Kinderklinik St. Hedwig Regensburg	PD Dr. med. Sebastian Kerzel
Pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik Gießen & Marburg: Standort Marburg	PD Dr. med. Wilfried Nikolaizik
Pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik Gießen & Marburg: Standort Gießen	PD Dr. med. Jens-Oliver Steiß
Alpenklinik Santa Maria-Rehaklinik für Kinder und Jugendliche Oberjoch	Prof. Dr. med. Josef Rosenecker Christof Urban

Die Studie wurde bei der Ethikkommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg registriert, wo auch das Primärvotum unter dem Aktenzeichen 89/15 für die Implementation erteilt wurde. Auf dessen Basis wurden die Sekundärvota bei der jeweiligen Ethikkommission der Studienzentren beantragt und gewährt.

### 2.2 Patienten

Patienten, die sich aufgrund einer akuten Bronchitis in stationärer Behandlung befanden, wurden nach Aufnahme auf die Station über die Möglichkeit der Messung mithilfe des LEOSound sowie über die Möglichkeit der Teilnahme an der Studie und ihrer Inhalte aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung erfolgte die Aufnahme in die Studie.

Die Auswahl der Patienten erfolgte gemäß den Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien, die vor Beginn der Rekrutierung wie folgt festgelegt wurden:

1. Einschlusskriterien:

- fachärztlich diagnostizierte akute Bronchitis
- Alter zwischen 1,5 und 8 Jahren
- Gewicht ab 10 kg
- *Bronchitis Severity Score* (BSS)  $\geq 5$

Für die Aufnahme in die Studie mussten alle vier Einschlusskriterien erfüllt sein.

2. Ausschlusskriterien:

- chronische Atemwegserkrankungen
  - z.B. Mukoviszidose
- erste Symptome  $> 72$  h
- nicht einwilligungsfähig
- sonstige Infektionskrankheiten
  - z.B. Pneumonie

Wenn eines oder mehr Ausschlusskriterien erfüllt waren, konnte eine Teilnahme des Patienten an der Studie nicht stattfinden.

## 2.3 Zeitplan der Messung jedes Studienteilnehmers

Die Dauer der Studienteilnahme betrug für jeden Patienten insgesamt zehn Tage, an denen entweder Messungen oder das Ausfüllen der Unterlagen erfolgten (Abb. 8).



Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der Studienteilnahme jedes Patienten.

An Tag 1 erfolgten die Rekrutierung sowie der Einschluss des jeweiligen Patienten an einem der Studienzentren. Hier wurde der *Bronchitis Severity Score* (BSS) seitens des Studienarztes bestimmt. Nach einer ausführlichen Anamnese sowie Aufklärung über

die Studie und Einverständniserklärung der Eltern erfolgte der Einschluss des Patienten. Die Erziehungsberechtigten erhielten alle notwendigen Unterlagen und wurden sowohl für die Bedienung des Messgeräts als auch für das Ausfüllen der Unterlagen eingewiesen. Die Messungen in den Nächten 1, 5 sowie 9 wurden von dem jeweiligen Studienarzt oder Doktoranden vorbereitet. Die erste Messung erfolgte bei allen Patienten in der Klinik. Die zweite und dritte Messnacht wurde bei den Patienten zu Haus durchgeführt. Hierbei wurden die Erziehungsberechtigten seitens der Studienbetreuung bei Fragen und Problemen unterstützt. Nach den jeweiligen Messnächten wurden das Hustenprotokoll (*cough log*) sowie der Fragebogen zur Lebensqualität (PAC-QoL) seitens der Erziehungsberechtigten ausgefüllt. Am zehnten Tag wurden die gesamten Unterlagen sowie das Messgerät zurückgegeben. Der Gesundheitszustand des Kindes wurde durch die Erhebung des *Bronchitis Severity Scores* (BSS) durch einen Mitarbeiter der Studiengruppe festgehalten.

## 2.4 Fragebögen und Protokolle

### 2.4.1 Übersicht

Tabelle 6: Diese Tabelle zeigt eine Übersicht über alle verwendeten Dokumente.

Benennung	Bemerkungen
<b>Elternaufklärung</b> (Patienteninformationsschrift)	Die Eltern erhalten zuerst eine <b>Patienteninformationsschrift</b> . Diese erläutert ausführlich das Ziel und den vorgesehenen Ablauf der Anwendungsbeobachtung. Ebenso sollte das Kind eine mündliche, altersgerechte Aufklärung darüber erhalten, was passieren soll.
<b>Case Report Form (CRF)</b>	Vom Studienarzt auszufüllen
<b>Pseudonymisierungsliste</b>	Vom Studienarzt auszufüllen
<b>Erhebungsbogen <i>Bronchitis Severity Score</i> (BSS)</b>	Vom Studienarzt auszufüllen

<b>Einverständniserklärung</b>	Grundsätzlich ist die Einwilligung der Sorgeberechtigten einzuholen. Im Normalfall sind dies beide Eltern. Zudem müssen die Ärzte die <b>Zustimmung des Kindes</b> einholen, wenn man davon ausgehen kann, dass dieses reif genug ist, um die Bedeutung einer Studienteilnahme einzuschätzen
<b>Probandenentschädigung</b>	Bankverbindungsdaten eintragen lassen. Von den Eltern und dem Studienarzt zu unterschreiben. Nach Rückgabe des Messinstruments und der ausgefüllten Protokolle an die Kostenstelle der Universität weiterleiten. (Kostenstelle ist vorher einzurichten)
<b>Fragebogen Lebensqualität (PAC-QoL)</b>	Auszufüllen bei der <b>Erstaufnahme</b> , 3 Kopien sind den Eltern mitzugeben (für Nacht 1, 5 und 9)
<b>Patientenprotokoll</b>	Beinhaltet: <b>Einschlaf-/Aufwachprotokoll</b> , das <b>Hustenprotokoll</b> und einen <b>Vergleich der Messnächte</b> : 1x den Eltern mitzugeben (auszufüllen nach Nacht 1, 5 und 9)
<b>Studienanleitung</b>	Von dem Studienarzt sind die Messdaten (Tag 1-10) einzutragen. Die Eltern haben damit einen Leitfaden zum Studienablauf mit Datumsangaben zu Mess- und Protokollterminen. Die Studienanleitung ist den Eltern mitzugeben. <b>Kopie</b> der Studienanleitung verbleibt beim Arzt.

<b>Merkblatt „Gerät anlegen“</b>	Nach Einweisung zum Umgang mit Messapparatur und Protokollen den Eltern auszuhändigen. Bei der Initialisierung des LEOSound werden „Mehrfachaufzeichnungen“ für jeweils 10 Std. (20.00 - 06.00 Uhr) im Voraus angelegt. Das Gerät startet die Aufzeichnung automatisch zum festgelegten Termin. Die Eltern müssen das Gerät zwischen den Messtagen laden.
<b>Ablaufplan zur Studie (graphisch)</b>	Informativ für das Studienteam
<b>Studienplan</b>	Stand 02.02.2016

#### 2.4.2 Bronchitis Severity Score

Der *Bronchitis Severity Score* (BSS), der 1996 von Dome und Schuster erstmals vorgestellt wurde, ist ein Instrument zur klinischen Messung der Schwere einer akuten Bronchitis. Dieser Score wurde entwickelt, da es für die akute Bronchitis keine Laboruntersuchungen oder auch bildgebenden Untersuchungen gibt, die eine akute Bronchitis sicher diagnostizieren können (25).

Dieser Score umfasst fünf wichtige Symptome, unter denen Patienten mit akuter Bronchitis leiden können:

- Husten,
- Schleim,
- Rasselgeräusche,
- Brustschmerz,
- Dyspnoe.

Die Ausprägung der Symptome ist dabei in folgende Kategorien einzuordnen: gar nicht (0), leicht (1), moderat (2), schwer (3), sehr schwer (4). Somit ist eine Maximalpunktzahl von 20 Punkten möglich (25). Der in dieser Untersuchung verwendete *Bronchitis Severity Score* kann dem Anhang entnommen werden.

In den letzten Jahren wurden bereits einige Studien zur Anwendbarkeit des *Bronchitis Severity Scores* durchgeführt. In diesen Studien zur akuten Bronchitis wurde vor allem die Wirkung pflanzlicher Wirkstoffe gegen ein Placebo untersucht und der *Bronchitis Severity Score* als Maß des Ansprechens auf das jeweilige Mittel genutzt (16). Dieser Score ermöglichte eine Einschätzung der Schwere der akuten Bronchitis und die Entwicklung über den Verlauf der Erkrankung hinweg (25).

Weiterhin haben Lehl et al. (2018) einen *Bronchitis Severity Score* für Kinder (BSS-ped) auf Validität hin untersucht. Dazu haben die Kollegen frühere Daten von Kamin et al. (2012) von Kindern mit akuter Bronchitis zwischen einem und sechs Jahren unter Verwendung eines verkürzten BSS genutzt und zur Kreuz-Validierung mit den Daten von 70 Kindern von Kamin et al. (2010) unter Nutzung des gesamten BSS verglichen (77–79). Lehl et al. (2018) konnten hier eine gute Anwendbarkeit und hohe Validität des verkürzten Scores aufzeigen. Im Gegenteil zum *Bronchitis Severity Score* besteht der BSS-ped aus den drei Kategorien Rasselgeräusche, Husten und Dyspnoe, die aus der ungekürzten Variante des Scores stammen (77).

In der Literatur wird der *Bronchitis Severity Score* synonym mit dem Begriff *Bronchitis Severity Scale* verwendet. Aus Gründen der Einheitlichkeit wird in dieser Arbeit der Begriff des *Bronchitis Severity Scores* oder die Abkürzung BSS verwendet.

### **2.4.3 Case Report Form**

Der *Case Report Form* ist ein Prüfbogen und dient als Grundlage zur Erfassung der für die Studie notwendigen, allgemeinen Untersuchungsdaten der Patienten in pseudonymisierter Form. Dieser Prüfbogen ist in drei Bereiche unterteilt. Es werden Informationen zum Studienzentrum, die Patientendaten und Zusammenfassungen der verwendeten Protokolle und Fragebögen erfasst.

Im ersten Teil sind Informationen zum Studienzentrum zu erfassen, wie zum Beispiel die Zentrums ID, die Klinik und der Ansprechpartner für dieses Zentrum. Zu den Patientendaten gehören, die von der Studiengruppe definierten, Ein- sowie Ausschlusskriterien: Alter, Gewicht, Diagnose einer akuten bzw. obstruktiven Bronchitis, Beginn der Symptome sowie verordnete Medikamente. Weitere, im *Case Report Form* zu notierende Patientendaten sind die Größe, der *Body-Mass-Index* (BMI), das Geburtsdatum sowie die durchschnittliche Einschlaf- und Aufwachzeit aus den drei erhobenen Messnächten. Außerdem wird die Frage nach dem Dropout

gestellt und wenn ja, aus welchem Grund die Studienteilnahme beendet wurde (Tab. 7).

Weiterhin wird eine Zusammenfassung des *Bronchitis Severity Scores* im Bereich Fragebögen und Protokolle des *Case Report Form* erfasst. Weiterhin wird unter dieser Kategorie die detaillierte Einschlaf- und Aufwachzeit inklusive Wachzeiten notiert. Außerdem finden sich hier die Zusammenfassung des Hustenprotokolls, der Vergleich der Hustensymptomatik, die von den Eltern und seitens des Arztes nach der zweiten und dritten Messnacht erhoben wurden, sowie die Zusammenfassung der Lungengeräuschanalyse mithilfe des LEOSound (Tab. 7).

Tabelle 7: *Case Report Form*.

### Patientendaten

<b>Patienten ID:</b>	
<b>Datum</b>	
<b>Studieneinschluss:</b>	
<b>Geburtsdatum:</b>	
<b>Geschlecht:</b>	<input type="checkbox"/> männlich <input type="checkbox"/> weiblich
<b>Alter</b>	Jahre
<b>Gewicht:</b>	kg
<b>Größe:</b>	cm
<b>BMI</b>	kg/m <sup>2</sup>
<b>Diagnose:</b>	
<b>Zeitpunkt der ersten Symptome</b>	
<b>Reguläre Einschlafzeit:</b>	
<b>Reguläre Aufwachzeit:</b>	
<b>Dropout:</b>	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein
	Grund:
<b>Medikation:</b>	

#### **2.4.4 Hustenspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität**

Der hustenspezifische Fragebogen zur Lebensqualität (*Parent-proxy Children's Acute Cough-specific Quality of Life Questionnaire*, kurz: PAC-QoL) ist seitens der Erziehungsberechtigten auszufüllen. Es handelt sich hierbei um ein Verfahren zur Fremdeinschätzung des Hustens des Kindes, aber auch zur Lebensqualität der Erziehungsberechtigten während der Erkrankung des Kindes. Neben dem Leicester Hustenfragebogen wird dieser Fragebogen häufig verwendet und ist gut validiert (37).

Der Fragebogen besteht aus 16 Items. Die Fragen beziehungsweise Items sollen mithilfe einer siebenstufigen Likert-Skala beantwortet werden. Die Ausprägungen der Skala erstrecken sich dabei von „die ganze Zeit“ bis „Nie“ bzw. von „sehr, sehr besorgt“ bis zu „nicht besorgt“. Den Items vorausgestellt ist die Frage nach der Art des Hustens. Hier besteht die Wahl zwischen trocken, verschleimt sowie veränderlich.

Der Fragebogen wurde für diese Studie durch Corporate Translations, Inc., East Hartford, CT, USA, im Dezember 2015 zertifiziert ins Deutsche übersetzt. Der PAC-QoL wurde von Anderson-James et al. (2015) entwickelt und validiert. Der ursprüngliche, englischsprachige Fragebogen bestand aus 48 Items, der später auf 16 Items gekürzt wurde (80). Der Fragebogen wurde nach einer Messnacht in Bezug auf die letzten 24 Stunden ausgefüllt. Der Fragebogen kann dem Anhang entnommen werden.

#### **2.4.5 Patientenprotokoll**

Das Patientenprotokoll beinhaltet ein Protokoll zu Einschlaf- und Aufwachzeiten, das Hustenprotokoll (*cough log*) und einen Vergleich der Messnächte. Dieses Protokoll war von den Erziehungsberechtigten an den Tagen 2, 6 sowie 10 auszufüllen. Das Hustenprotokoll (*cough log*) dient der Erhebung der subjektiven Einschätzung des kindlichen Hustens durch die Erziehungsberechtigten bezüglich Häufigkeit, Qualität, Beeinträchtigung des Kindes sowie der Qualität des eigenen nächtlichen Schlafes auf einer Skala von 0 - 3 (Anhang 7.6). In dem Patientenprotokoll wurde der Husten außerdem an Nacht 5 und 9 jeweils mit dem Husten der ersten Messnacht mithilfe einer mehrstufigen Likert-Skala verglichen. So wurde der Verlauf des Hustens über die Studie hinweg seitens der Eltern dokumentiert.

## 2.5 LEOSound

Der LEOSound der Firma Löwenstein Medical GmbH & Co. KG (Bad Ems, Deutschland) ist ein mobil einsetzbares Gerät für die automatische Langzeit-Aufnahme sowie Analyse von Atemgeräuschen und Nebengeräuschen (Abb. 9). Mithilfe dieses Gerätes ist es unter anderem möglich, *Wheezing* und Husten von Kindern und Erwachsenen aufzuzeichnen.

Im Sinne eines „Langzeit-Stethoskops“ können mithilfe bioakustischer Mikrophone physiologische sowie eventuell pathologisch auftretende Atemwegsgeräusche und Nebengeräusche erfasst werden (36). In einer vorausgegangenen Evaluationsstudie wurde bereits die technische Anwendbarkeit im Kindesalter evaluiert und die Algorithmen zur automatisierten Auswertung validiert. In der Validierungsstudie konnte der LEOSound bei pädiatrischen Patienten Hustenereignisse mit einer Spezifität von 99 % und einer Sensitivität von 93 % erkennen (37).



Abbildung 9: Der LEOSound (eigenes Foto)

Die Langzeit-Aufnahme der Lungengeräusche erfolgte über drei bioakustische Oberflächenmikrophone, die auf Rücken und Hals aufgeklebt wurden. Das Gerät konnte, zum Beispiel vor dem Schlafengehen, über einen Gurt am Körper getragen werden (Abb. 10 und 11).

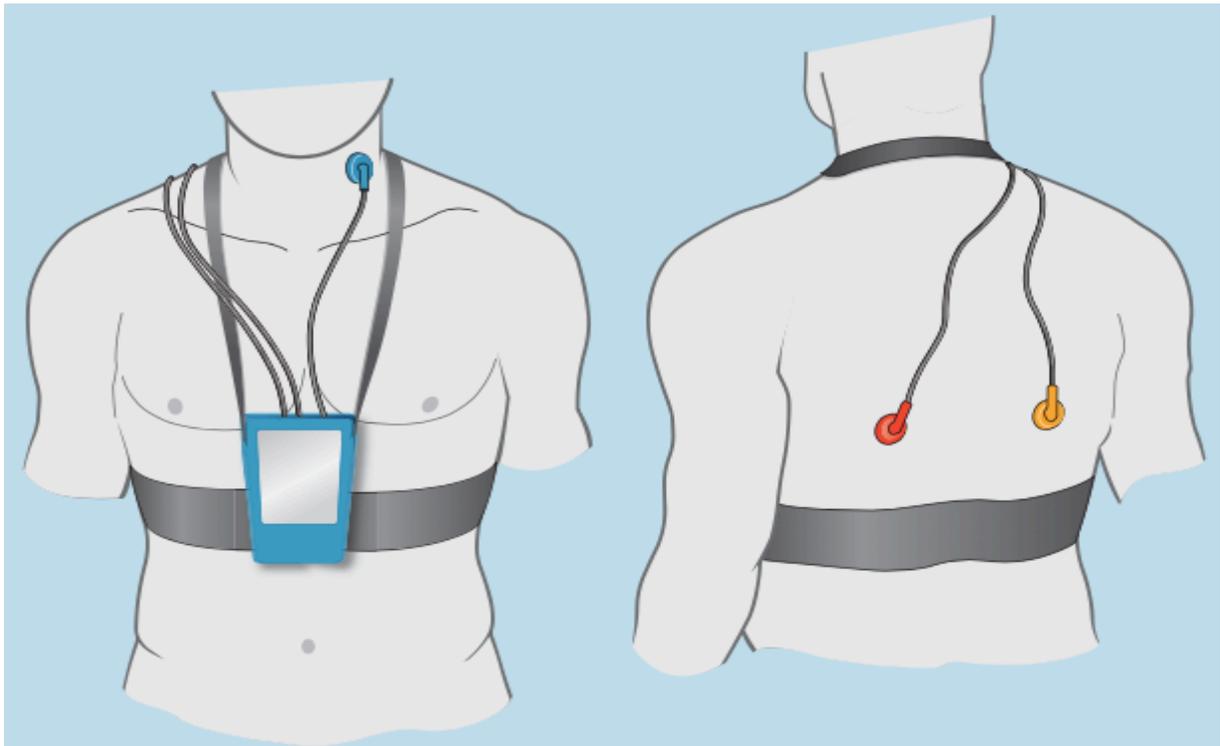


Abbildung 10: Anlage des LEOSound (36). Die Mikrofonplatzierung erfolgte an der Trachea (blau), sowie links (rot) und rechts (gelb) auf dem Rücken des Patienten.



Abbildung 11: Anlegen des LEOSound beim Kind (eigenes Foto). Aufgrund stärkerer nächtlicher Bewegung der Kinder wurde zusätzlich ein weißes Pflastertape über die Mikrofonrückseiten geklebt. Die Mikrophone wurden unmittelbar vor Messbeginn am Thorax mit Aufklebern befestigt. Weiterhin wurde, wenn nötig, weißes Pflastertape über den Oberflächenmikrophonen befestigt, um die richtige Position der Mikrophone auch bei starker nächtlicher Bewegung eines Kindes zu gewährleisten (Abb. 11).

In dieser Studie wurden die Lungengeräusche über zehn Stunden während des nächtlichen Schlafes der Patienten aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten sowohl stationär als auch ambulant. Sie fanden während drei Nächten innerhalb eines zehn Tage andauernden Studienintervalls pro Patienten statt. Dabei erfolgte die Aufzeichnung mithilfe des LEOSound in den Nächten 1, 5 sowie 9 jeweils ab 20 Uhr (bei Zeitumstellung während der Messung dementsprechend verschoben). Die erste Messung war, aufgrund des gesundheitlichen Zustandes der Patienten, eine stationäre Messung. Die weiteren zwei Messungen (Nacht 5 und 9) erfolgten zumeist im häuslichen Umfeld der Patienten. Alle nächtlichen Messungen wurden im Anschluss einer manuellen Validierung unterzogen. Dies ermöglichte einerseits, falsch-positive Ergebnisse zu detektieren sowie andererseits, sicherzustellen, dass der validierte Algorithmus keine Hustenereignisse verpasst hat.

## 2.6 LEOSound-Analyzer

Der LEOSound-*Analyzer* ist ein Softwareprogramm, welches zur Analyse, der mit dem LEOSound aufgezeichneten Atemgeräusche, verwendet wurde.



Abbildung 12: Benutzeroberfläche des LEOSound-Analyzers (eigene Abbildung). I: Ereignisse (*Wheezing*: rot, Husten: grün) II: ausgewählte Epoche im 30-Sekunden-Zeitfenster.

Die Benutzeroberfläche lässt sich in zwei Bereiche unterteilen (Abb. 12). Der obere erste Bereich (I) stellt die Ereignisse im Diagramm dar. Der untere Bereich (II) zeigt zuvor ausgewählte Epochen an. Im oberen Bereich kann man einerseits in dunkel- sowie hellblau die Lautstärkepegel im Mittel sehen. Andererseits werden hier

Wheezingereignisse (rot) sowie Hustenereignisse (grün) graphisch dargestellt. Bereich I zeigt die jeweilige Messung über den gesamten Messzeitraum (10 Stunden). Es besteht hier außerdem die Möglichkeit, nur einen Teil des Messzeitraums anzuzeigen, wie zum Beispiel eine Stunde, zwei Stunden, vier Stunden usw. Im unteren zweiten Bereich können aus Bereich I ausgewählte Ereignisse dargestellt werden. Dabei können jeweils 30-Sekunden-Epochen dargestellt sowie abgespielt werden. Angezeigt werden alle Ereignisse, die im jeweiligen Kanal innerhalb des 30-Sekunden-Fensters stattgefunden haben. Unterhalb der Kanäle werden Hustenereignisse über die gesamte Dauer mit einem grünen Balken markiert. Wheezingereignisse wiederum werden mithilfe roter Balken markiert (36).

Da in dieser Arbeit die Analyse von Husten- und Wheezingereignissen im Fokus steht, ist es wichtig, zu wissen, wie der LEOSound-Analyzer Husten und *Wheezing* darstellt. Es werden deshalb hier Beispiele für Husten und *Wheezing* im LEOSound-Analyzer gezeigt (Abb. 13 & 14).

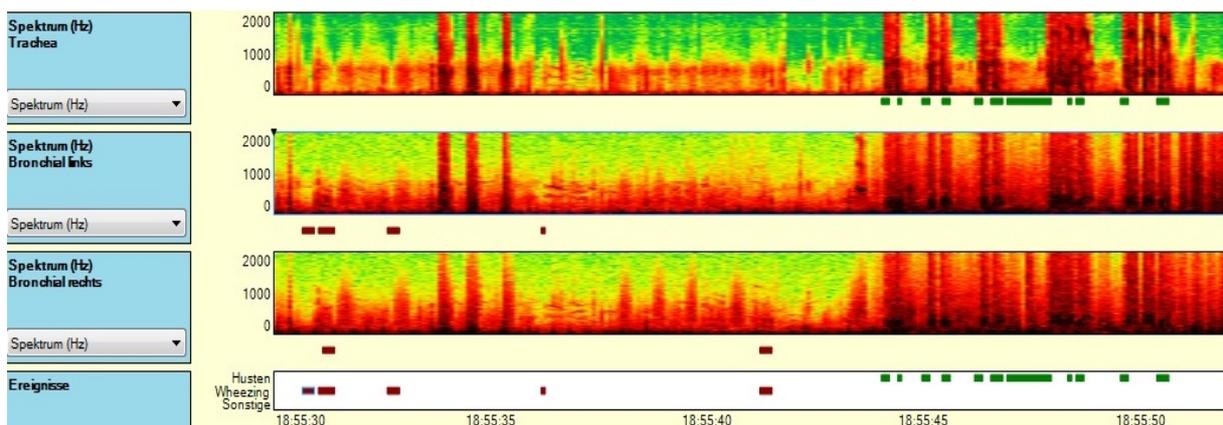


Abbildung 13: Hustenereignisse im LEOSound-Analyzer (eigene Abbildung). Die Hustenereignisse zeigen sich anhand der spitzen hohen Ausschläge und sind im unteren Ereignisfeld grün markiert.

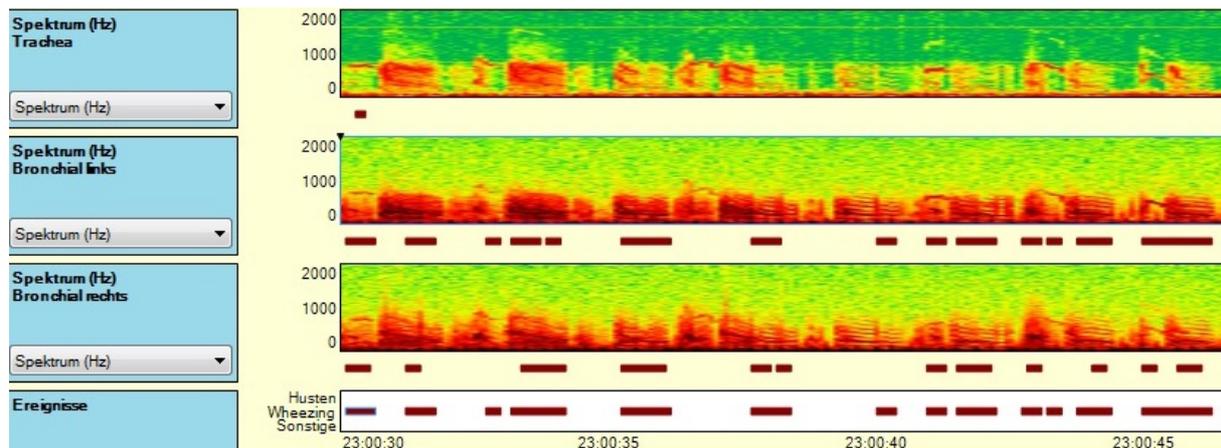


Abbildung 14: Wheezingereignisse im LEOSound-Analyzer (eigene Abbildung). In dieser Abbildung kann man je zwei Gipfel nebeneinander für In- beziehungsweise Expiration erkennen. Der expiratorische Gipfel ist dabei leicht verbreitert und wellenförmig, was Kennzeichen für ein expiratorisches *Wheezing* ist. Außerdem sind die Ereignisse rot markiert.

Für die spätere Analyse wurden die Husten- und Wheezingereignisse zu Epochen zusammengefasst. Auf diesen Aspekt wird im jeweiligen Ergebnisteil näher eingegangen.

## 2.7 Statistische Auswertung

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer multizentrischen Studie durchgeführt. Die Statistik wurde dabei durch das Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie der Philipps-Universität Marburg mit dem Programm R (Version 3.4.0) erstellt. Für diese Arbeit wurden die erhobenen Daten aus den Fragebögen sowie aus dem LEOSound-Analyzer als Excel-Tabelle zur Verfügung gestellt. Diese Daten bilden die Grundlage der deskriptiven Statistik sowie der Korrelationen und Regression. Diagramme wurden mittels Microsoft Excel sowie SPSS erstellt.

Zunächst wurde die deskriptive Statistik erstellt, um einen Überblick über die Stichprobe zu erhalten und zu prüfen, wie die Daten verteilt sind. Für die Berechnung der Korrelationen wurde die Pearson-Korrelation verwendet. Dabei wurde jede gemessene Nacht sowie die damit verbundenen Fragebögen als einzelne Datensätze gezählt, sodass sich 108 Datensätze ergaben (3 Nächte x 36 Patienten). P-Werte, die kleiner als .05 sind, wurden als signifikant gewertet. Um die gefundenen Zusammenhänge näher zu charakterisieren, wurde abschließend eine multiple lineare Regression durchgeführt.

Zur Verlaufsanalyse und zum Vergleich der drei Messnächte wurde ein Friedman-Test durchgeführt. Es handelt sich hierbei um einen nichtparametrischen Test bei

Messwiederholungen, der dazu dient, mehr als zwei verbundene Stichproben zu vergleichen. Dieser Test setzt keine Normalverteilung voraus. Da einige erhobene Parameter konstante Werte und andere Parameter fehlende Werte aufwiesen, wurden verschiedene Implementierungen für den Friedman-Test genutzt, um die Signifikanzen zu berechnen. Die erste Implementierung ist dabei von dem R-package `coin`. Hier kann der p-Wert mit einer Monte-Carlo-Simulation, auch wenn konstante Werte auftreten, berechnet werden. Die andere Implementierung erfolgte in das R-package `muStat`, was fehlende Werte erlaubt. Beide Methoden ergaben ähnliche Ergebnisse.

Die Hustenereignisse wurden Hustenepochen zugewiesen. Dazu wurde die Definition der *European Respiratory Society* verwendet. Demnach ist eine Hustenepoche als wenigstens zwei aufeinander folgende Hustenereignisse mit einem maximalen Abstand von zwei Sekunden definiert (75). Des Weiteren wurde zwischen nicht-produktiven und produktiven Epochen unterschieden. Hier wurden Epochen als produktiv gewertet, wenn mindestens ein produktives Hustenereignis detektiert wurde.

Die Erfassung von *Wheezing* erfolgte automatisch als *Wheezing*phasen. Diese wurden als solche Phasen definiert, wenn sie eine Mindestlänge von vier Minuten mit relevantem *Wheezing* aufwiesen. Die gemessenen Phasen wurden zusammengezählt und durch die Epochenanzahl geteilt, um die *Wheezing*phasenrate in % zu erhalten. Da es durch das Singen von Liedern oder auch durch ähnliche Radiogeräusche zu falsch-positiven *Wheezing*detektionen kommen könnte, wurden alle gemessenen Epochen durch einen Experten nochmals evaluiert.

Für die Analyse wurde der Wert der Ereignisrate sowie -länge = 0 eingetragen, wenn kein Ereignis, wie beispielsweise eine Hustenepoche, aufgetreten ist. Hier würde auch die Epochenlänge den Wert null haben.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientenpopulation

Es wurden 44 Kinder in die Studie eingeschlossen. Von diesen Kindern haben acht die Teilnahme an der Studie abgebrochen. Der Abbruch erfolgte dabei in den meisten Fällen nach der ersten Nacht, in der Regel aufgrund einer Symptomverschlechterung. Nach Ausschluss dieser Patienten wurden schließlich n = 36 Patienten für die weitere Analyse der Daten eingeschlossen. 19 Kinder waren weiblichen und 17 Kinder männlichen Geschlechts. Diese Kinder waren zwischen 1,5 und 8 Jahre alt. Der Mittelwert des BMI lag bei  $(16 \pm 1.2)$  kg/m<sup>2</sup>. Die ersten Symptome der akuten Bronchitis zeigten sich im Mittel  $(40 \pm 20)$  Stunden vor dem Einschluss in die Studie. Zu diesem Einschlusszeitpunkt erfolgte auch die erste Bestimmung des *Bronchitis Severity Scores* (BSS) von ärztlicher Seite. Der Median des *Bronchitis Severity Scores* betrug bei Einschluss 7 Punkte. Die Therapie der Bronchitiden war seitens des Studienprotokolls nicht eingeschränkt. Während neun Patienten keine medikamentöse Behandlung erhielten, bekamen 21 Patienten eine inhalative Kombination aus Salbutamol und Atrovent. Weiterhin erhielten 15 Patienten zusätzlich Prednisolon intravenös. Zur Befeuchtung der Bronchien erhielten 16 Patienten Natriumchlorid in verschiedenen Konzentrationen inhalativ. Außerdem erhielten drei Kinder Sekrolytiker als alleinige Medikation (Tab. 8 und 9).

Tabelle 8: Anthropometrische Daten

	n = 36 MW + SD	Spannweite
<b>Alter [Jahre]</b>	4 ± 2	1.5 - 8
<b>Geschlecht [% weiblich]</b>	52.8	-
<b>Größe [cm]</b>	100 ± 10	84 – 136.9
<b>Gewicht [kg]</b>	20 ± 6	11 – 39.2
<b>BMI [kg/m2]</b>	16 ± 1.2	13.2 – 18.8

Tabelle 9: Medikationsdaten

<b>Medikation</b>	
<b>Keine Medikation</b>	9
<b>Salbutamol per inhalationem</b>	21
<b>Ipratropiumbromid per inhalationem</b>	21
<b>Prednisolon intravenös</b>	15
<b>Sekretolytika per os</b>	3
<b>Sauerstoffsupplementierung</b>	11
<b>NaCl (0,9 %) per inhalationem</b>	16
<b>Antitussiva per os</b>	1

Eine detaillierte Übersicht zu den deskriptiven Daten der einzelnen Studienteilnehmer kann dem Anhang (Tab. 22) entnommen werden.

Die in die Studie aufgenommenen Kinder waren wie folgt auf die Studienzentren verteilt (Tab. 10):

Tabelle 10: Teilnehmerverteilung auf die Studienzentren.

<b>Studienzentrum</b>	<b>Anzahl der Teilnehmer</b>
Alpenklinik Santa Maria-Rehaklinik für Kinder und Jugendliche Oberjoch	14 (0 Dropouts)
Pädiatrische Pneumologie der Universitätsklinik Gießen und Marburg	6 (1 Dropout)
Pädiatrische Pneumologie der Kinderklinik St. Hedwig Regensburg	24 (7 Dropouts)

## 3.2 Dynamik und Charakteristik des Hustens

### 3.2.1 Detektion und Validierung der Hustenepochen

Husten wurde durch einen validierten Algorithmus mit einer Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 99 % automatisch detektiert (81). Im Nachhinein prüfte ein

medizinischer Experte die Daten auf falsch-negative sowie falsch-positive Ergebnisse. Letztgenannte wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Die falsch-negativen Ergebnisse wurden hingegen für spätere Analysen markiert. In den weiteren Analysen erfolgte unter anderem die manuelle Klassifikation jedes Hustenereignisses in unproduktive Ereignisse und in produktive Ereignisse.

### 3.2.2 Hustendynamik im Bronchitisverlauf

Die folgende Tabelle zeigt die Mediane und Quartile aller 36 Patienten der Hustenparameter für jede Messnacht.

Tabelle 11: Hustenepochen für alle Messnächte. Mediane und Quartile für n = 36 Patienten.

	<b>Nacht 1</b>	<b>Nacht 5</b>	<b>Nacht 9</b>
	Median	Median	Median
	25 % Quartil	25 % Quartil	25 % Quartil
	75 % Quartil	75 % Quartil	75 % Quartil
<b>Hustenepochen gesamt</b>	20 6 30.5	4 1 10.25	3 0 12.75
<b>Hustenepochen produktiv</b>	3.5 0 11.5	0.5 0 2	0 0 1
<b>Hustenepochen nicht-produktiv</b>	11.5 3.25 23	2 1 8.25	2.5 0 12.75

Der Tabelle 11 kann entnommen werden, dass Nacht 1 im Median mehr Hustenepochen als die weiteren Messnächte aufwies. Weiterhin lagen mehr nicht-produktive Hustenepochen als produktive Hustenepochen vor. Pro Kind konnten im Median 20 Hustenepochen in der ersten Messnacht detektiert werden. In der zweiten Messnacht (Nacht 5) wurden im Median 4 Hustenepochen aufgezeichnet, in der letzten Messnacht 3 Hustenepochen. Für alle drei Kategorien erbrachte der Friedman-Test signifikante Ergebnisse für die Veränderungen zwischen den Messnächten (N1:  $X^2 = 17.03$ ,  $df = 2$ ,  $p < .0002$ ; N5:  $X^2 = 15.2$ ,  $df = 2$ ,  $p < .0005$ ; N9:  $X^2 = 12.6$ ,  $df = 2$ ,  $p < .0018$ ).

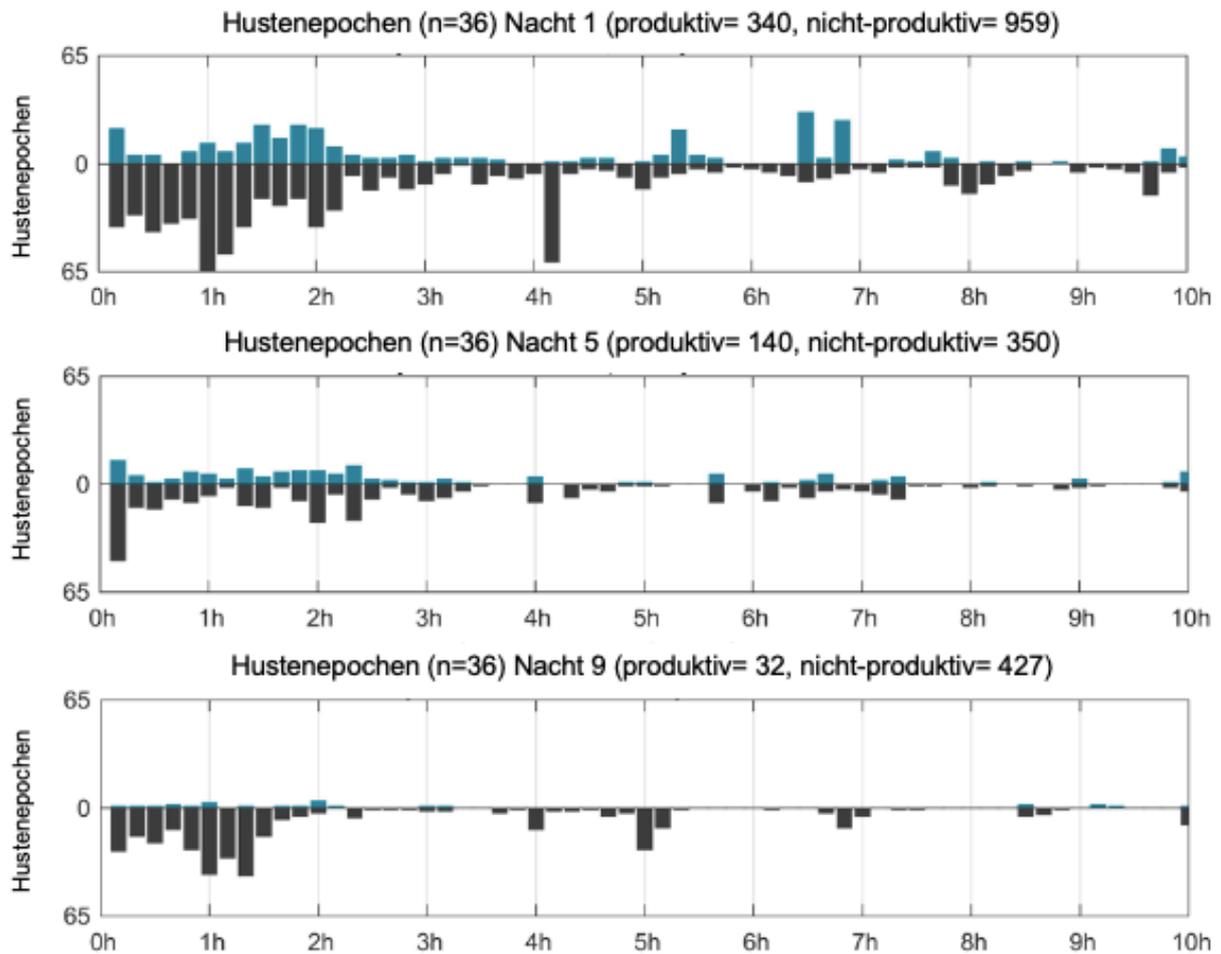


Abbildung 15: Nächtliche Hustenepochen. Modifiziert nach (82). Die Abbildung zeigt produktive Hustenepochen (blau, nach oben) und nicht-produktive Hustenepochen (schwarz, nach unten). Jeder Balken zeigt ein 10-Minuten-Fenster. In allen drei Messnächten trat der Husten gehäuft in der ersten Nachthälfte auf. Die Gesamtanzahl der Hustenepochen nahm im Verlauf der Messnächte ab.

Insgesamt wurden über alle gemessenen Nächte summiert 2248 Hustenepochen detektiert. Dabei fanden sich 1299 Hustenepochen in der ersten Nacht. In Nacht 5 konnten 490 Epochen gefunden werden und in Nacht 9 459 Hustenepochen (Abb. 15). Über die drei Messnächte reduzierte sich die Anzahl der Hustenepochen in Nacht 9 signifikant auf 35 % des Ausgangswertes von 1299 Hustenepochen. Während der produktive Husten über den Messzeitraum abnehmend war, nahm der nicht-produktive Husten nach einer Abnahme von der ersten zur zweiten Messnacht in der dritten Messnacht von 350 auf 427 nicht-produktive Hustenepochen leicht zu.

### 3.3 Nächtliches Wheezing

Tabelle 12: Wheezingphasenrate in Prozent der jeweiligen Messnächte für n = 29 Patienten.

	Nacht 1	Nacht 5	Nacht 9
	Median	Median	Median
	25 % Quartil	25 % Quartil	25 % Quartil
	75 % Quartil	75 % Quartil	75 % Quartil
<b>Wheezingphasenrate (%)</b>	3	1	0
	1	0	0
	9	3	2

Tabelle 12 kann die Mediane und Quartile der Wheezingphasenraten in % entnommen werden. Es zeigte sich eine Abnahme über den Verlauf der drei Messnächte (Nacht 1, 5, 9). Der Median betrug in der ersten Messnacht 3 %. In der zweiten Messnacht reduzierte sich die Wheezingphasenrate im Median auf 1 % während in der letzten Messnacht im Median eine Wheezingphasenrate 0 % gemessen wurde. Der Friedman-Test ergab, dass die Veränderungen zwischen den Messnächten signifikant waren ( $X^2 = 11.1$ ,  $df = 2$ ,  $p = .0039$ ).

### Wheezingphasenrate der einzelnen Messnächte (n=29)

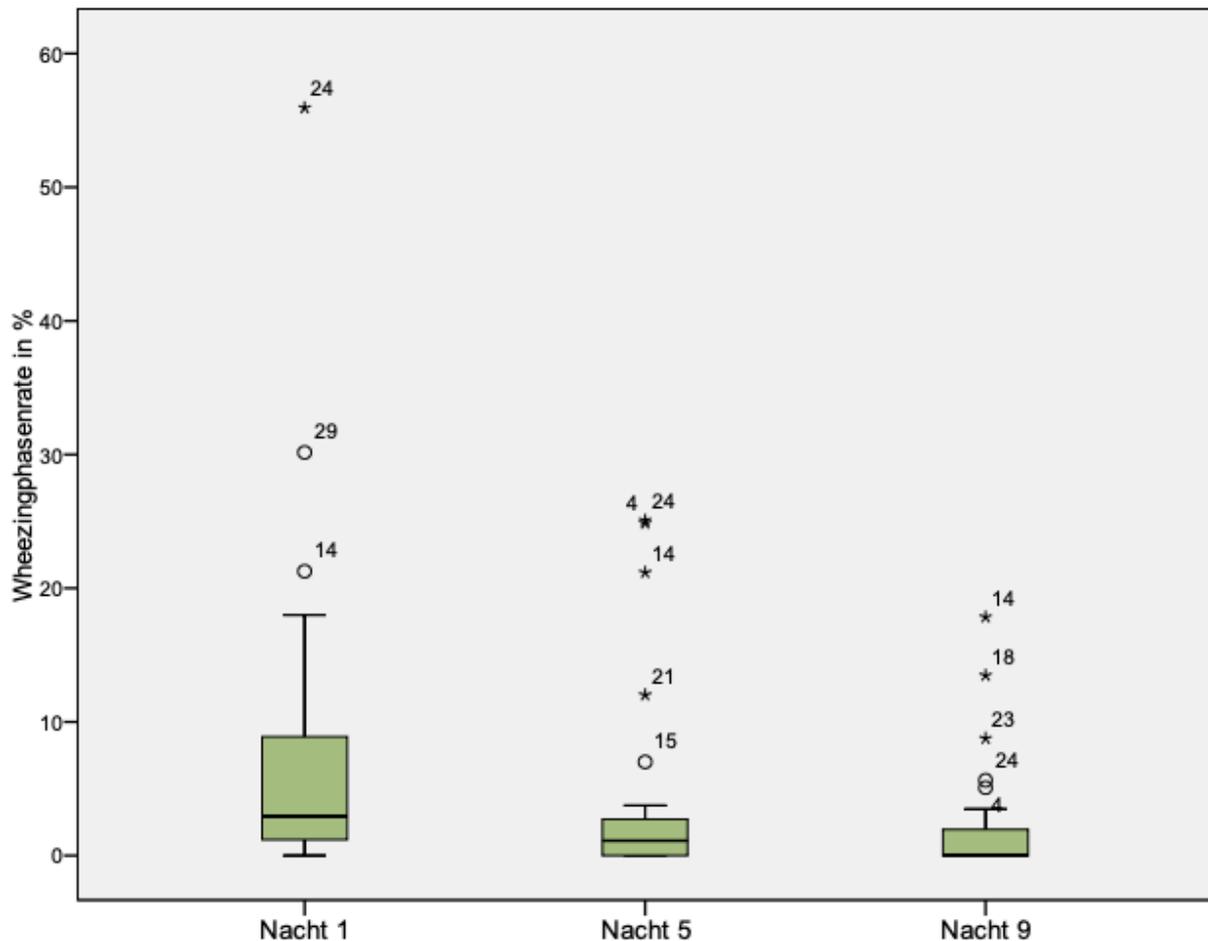


Abbildung 16: Wheezingphasenraten im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. Die Wheezingphasen wurden als solche Phasen definiert, wenn sie eine Mindestlänge von vier Minuten mit relevantem *Wheezing* aufwiesen. Die gemessenen Phasen wurden zusammengezählt und durch die Epochenanzahl geteilt, um die Wheezingphasenrate in % zu erhalten. Das obere Ende bzw. das untere Ende der jeweiligen Box kennzeichnen das obere bzw. untere Quartil (75 % bzw. 25 % der Daten). Die schwarze Linie zeigt die Mediane. Die vertikalen Linien zeigen die Whisker mit einem maximalen Interquartilsabstand der 1,5-fachen Länge der Box.

*Wheezing* wurde bei 29 von 36 Patienten gefunden. Davon haben 22 Patienten ab der ersten Messnacht *Wheezing* gezeigt, weitere sieben Patienten zeigten *Wheezing*ereignisse erst in den nachfolgenden Messnächten. Die minimale Wheezingphasenrate der 22 Patienten betrug 1,18 % und erreichte Werte von 55,94 % in der ersten Nacht. In der darauffolgenden Messung in Nacht 5 betrug die mediane Wheezingphasenrate 1 % (Spannweite: 0,34 bis 25,08 %). Darin sind auch die Werte der Patienten enthalten, welche in der ersten Nacht kein *Wheezing* gezeigt haben. In der letzten Messnacht sank die Wheezingphasenrate auf nur noch 0,14 bis maximal 17,85 %. Die Wheezingphasenrate betrug in der ersten Nacht im Median 3 % und reduzierte sich auf 1 % in der zweiten Nacht. Die letzte Nacht wies einen medianen

Wheezinganteil von 0 % auf. Trotz einiger Ausreißer, welche durch Punkte im Box-Plot gekennzeichnet sind (Abb. 16), lässt sich dieser Trend gut erkennen.

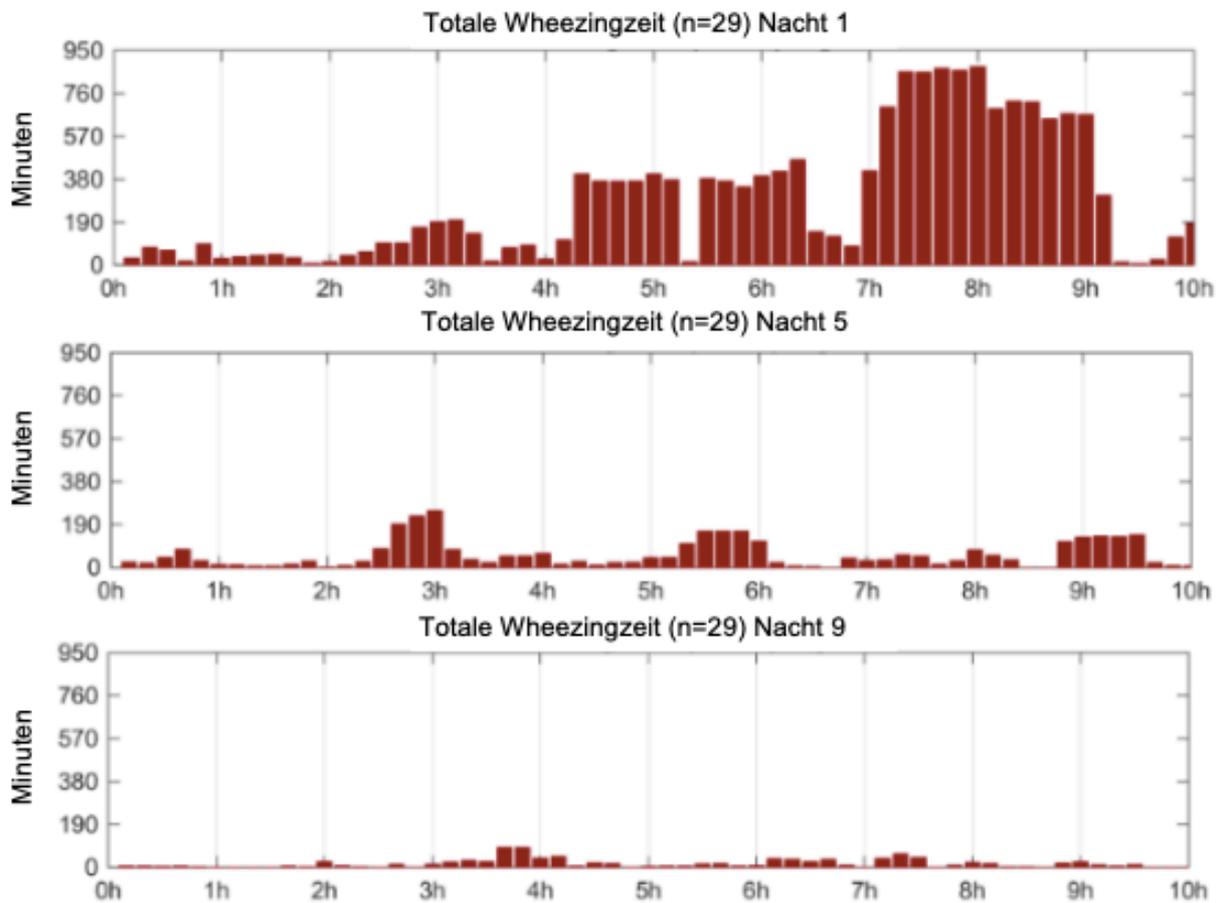


Abbildung 17: Nächtliche kumulative Wheezingzeit in Minuten und einem Intervall von 10 Minuten. Modifiziert nach (82). Das *Wheezing* ist in allen drei Messnächten gehäuft nach den ersten 2 Stunden jeder Nacht aufgetreten. Der Höhepunkt liegt in den frühen Morgenstunden. Insgesamt nimmt das *Wheezing* über die drei Messnächte ab.

Abbildung 17 zeigt den zeitlichen Verlauf des *Wheezings* in Minuten über die aufgezeichneten 10 Stunden für  $n = 29$  Patienten. Auffällig ist, dass, unabhängig von der Messnacht, *Wheezing* erst nach den ersten zwei Stunden vermehrt aufgetreten ist. Besonders in der ersten Nacht ist eine kontinuierliche Zunahme des *Wheezings* bis zu einem Höhepunkt in den frühen Morgenstunden zu beobachten. In den weiteren Nächten trat das *Wheezing* weniger ausgeprägt auf. Insgesamt war das *Wheezing* über die drei Messnächte (Nacht 1, 5 und 9) abnehmend.

### 3.4 Vergleich des Hustenprotokolls (subjektiver cough log) mit der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz

Die Erziehungsberechtigten waren dazu angehalten, das Hustenprotokoll (*cough log*) nach den jeweiligen Messnächten auszufüllen, umso den Hustenscore zu bestimmen. Eine Messung wurde aufgrund fehlender Werte ausgeschlossen. Der Hustenscore der n = 35 Patienten war über die einzelnen Messungen abnehmend (Tab. 13) und verringerte sich in Nacht 5 im Median um 3 Punkte und in Nacht 9 im Median um weitere 2 auf 4 Punkte jeweils im Vergleich zur ersten Messnacht. Die Veränderungen zwischen den Messnächten waren signifikant ( $X^2 = 18.4$ ,  $df = 2$ ,  $p < .0001$ ).

Tabelle 13: Mediane und Quartile des Hustenscores für n = 35 Patienten.

	<b>Nacht 1</b>	<b>Nacht 5</b>	<b>Nacht 9</b>
	Median	Median	Median
	25 % Quartil	25 % Quartil	25 % Quartil
	75 % Quartil	75 % Quartil	75 % Quartil
<b>Hustenscore</b>	9	6	4
	4	4	4
	11	8	8

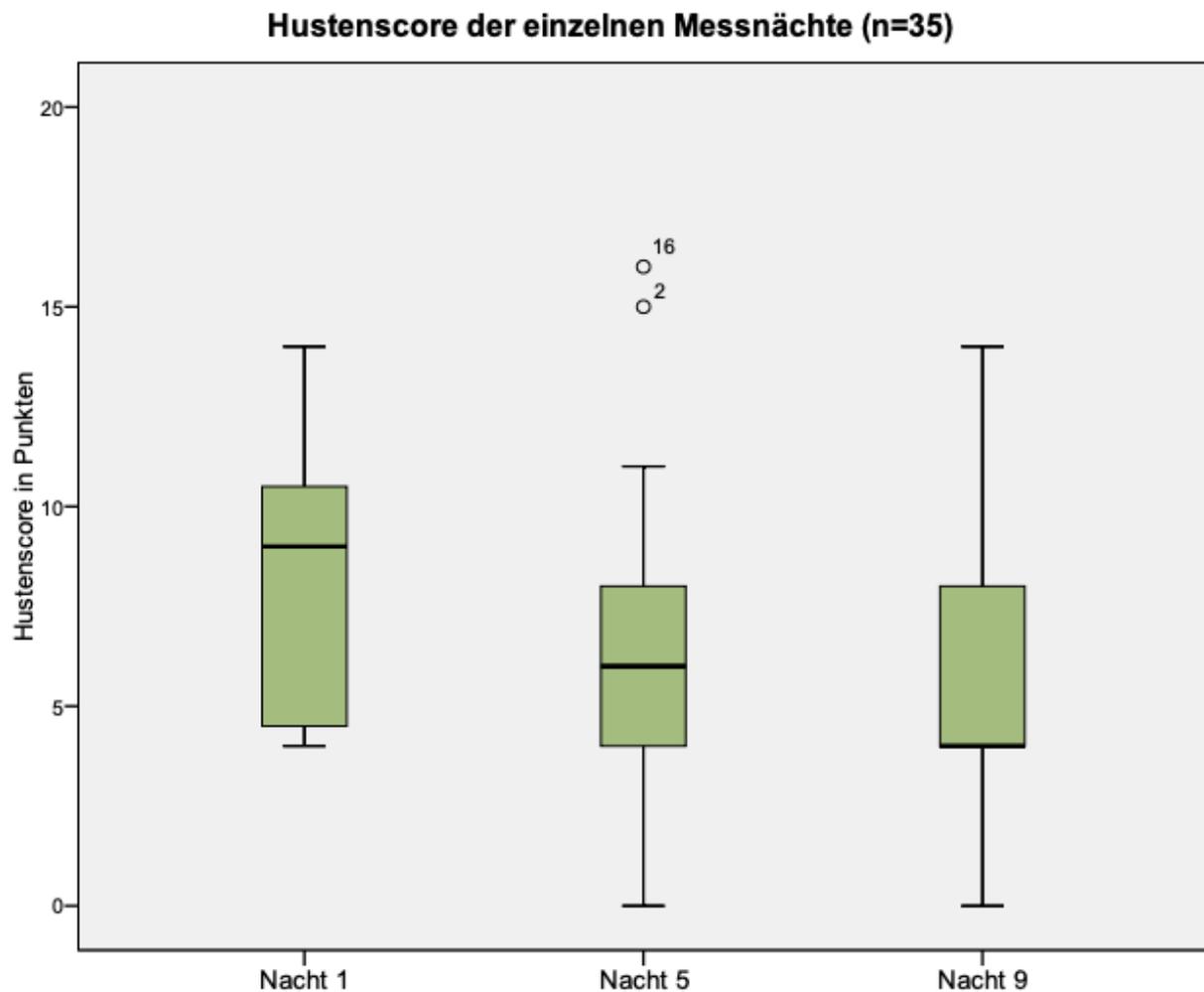


Abbildung 18: Hustenscore in Punkten im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. Das obere Ende bzw. das untere Ende der jeweiligen Box kennzeichnen das obere bzw. untere Quartil (75 % bzw. 25 % der Daten). Die schwarze Linie zeigt die Mediane. Die vertikalen Linien zeigen die Whisker mit einem maximalen Interquartilsabstand der 1,5-fachen Länge der Box. Während die Daten der ersten Messung eine linksschiefe Verteilung zeigen, zeigen die Daten der letzten Messung ein rechtsschiefes Verteilungsmuster. Nacht 5 zeigte ein normalverteiltes Muster.

Abbildung 18 zeigt den Hustenscore in den einzelnen Messnächten für  $n = 35$  Patienten. Ein Patient wies fehlende Werte an Tag 1 auf und wurde aus der Analyse ausgeschlossen. Generell war eine Abnahme des Hustenscores über die drei Nächte zu sehen.

### 3.4.1 Zusammenhang von Hustenepochen und Hustenscore

Tabelle 14: Zusammenhang von Hustenepochen und Hustenscore (n = 35, [] = Konfidenzintervall 95 %, r = Korrelationskoeffizient, p = Signifikanz).

Hustenepochen	Hustenscore	Statistische Kennzahlen
Hustenepochen Nacht 1	Hustenscore Nacht 1	[.27;.75] r = .55, p < .001
Hustenepochen Nacht 5	Hustenscore Nacht 5	[.40;.80] r = .64, p < .001
Hustenepochen Nacht 9	Hustenscore Nacht 9	[.49;.84] r = .70, p = .001
Hustenepochen gesamt Nacht 1, 5, 9	Hustenscore gesamt Nacht 1, 5, 9	[.48;.72] r = .61, p = .001

Die Tabelle 14 zeigt die Zusammenhänge der Hustenepochen in der jeweiligen Messnacht mit dem Hustenscore der entsprechenden Messnacht. Bei einem Korrelationskoeffizient nahe 1 oder -1 besteht ein linearer Zusammenhang der zwei Größen. Ist der Korrelationskoeffizient 0, hängen Größen nicht voneinander ab. Der Tabelle kann entnommen werden, dass zwischen jeder einzelnen Messnacht (1, 5, 9) und dem korrespondierenden Hustenscore der gleichen Messnacht (n = 35) positive Zusammenhänge bestanden (Nacht 1: r = .55, p < .001, Nacht 5: r = .64, p < .001, Nacht 9: r = .70, p = .001). Der größte signifikante Zusammenhang zeigte sich dabei in der letzten Messnacht. Insgesamt ergab sich kumuliert für alle Messnächte (n = 105 Datensätze) ebenso ein positiver Zusammenhang zwischen Hustenepochen und Hustenscore (Nacht 1, 5, 9). Alle bestimmten Korrelationen waren signifikant. In den Abbildungen 19 bis 22 sind die in Tabelle 14 angegebenen Korrelationen graphisch dargestellt. Hier sind die positiven Zusammenhänge durch die Trendlinie gut zu erkennen.

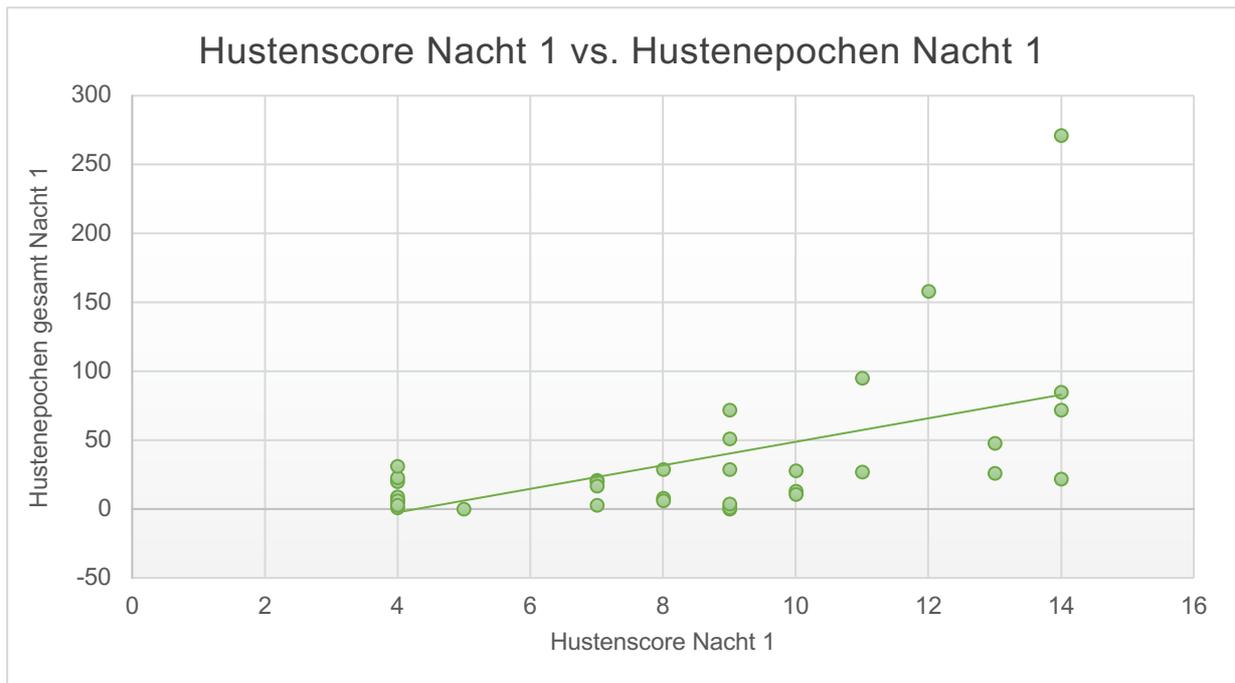


Abbildung 19: Korrelation Hustenepochen Nacht 1 mit dem Hustenscore Nacht 1 und die dazu assoziierte Trendlinie für  $n = 35$  Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .55$ ,  $p < .001$ ). Jeder Punkt repräsentiert eine Messnacht eines Patienten. Größere Punkte bedeuten, dass mehrere Patienten den gleichen Wert in der Korrelation hatten.

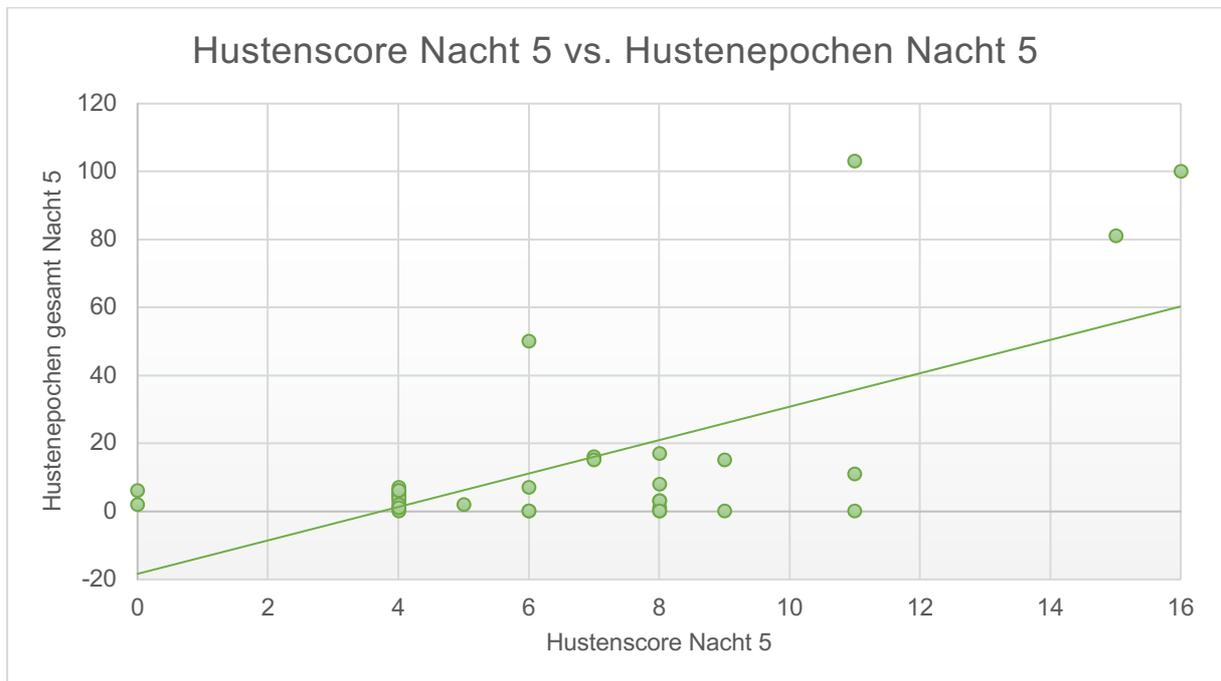


Abbildung 20: Korrelation Hustenepochen Nacht 5 mit dem Hustenscore Nacht 5 und die dazu assoziierte Trendlinie für  $n = 35$  Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .64$ ,  $p < .001$ ).

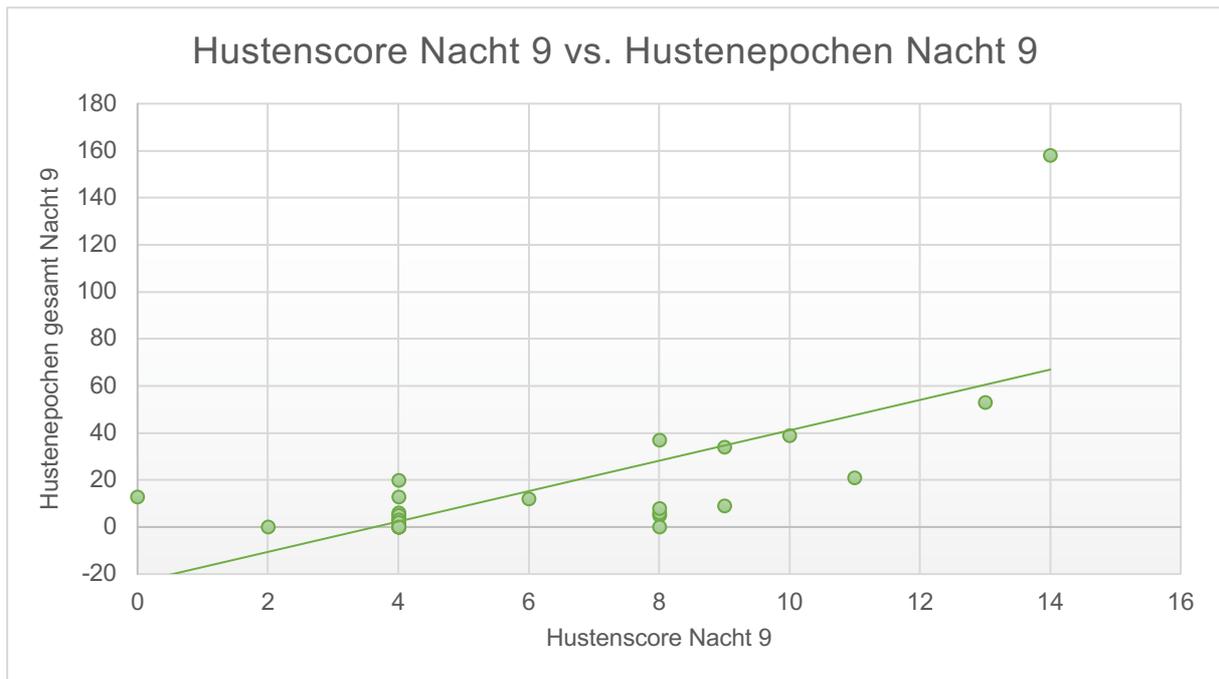


Abbildung 21: Korrelation Hustenepochen Nacht 9 mit dem Hustenscore Nacht 9 und die dazu assoziierte Trendlinie für n = 35 Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .70$ ,  $p < .001$ ).

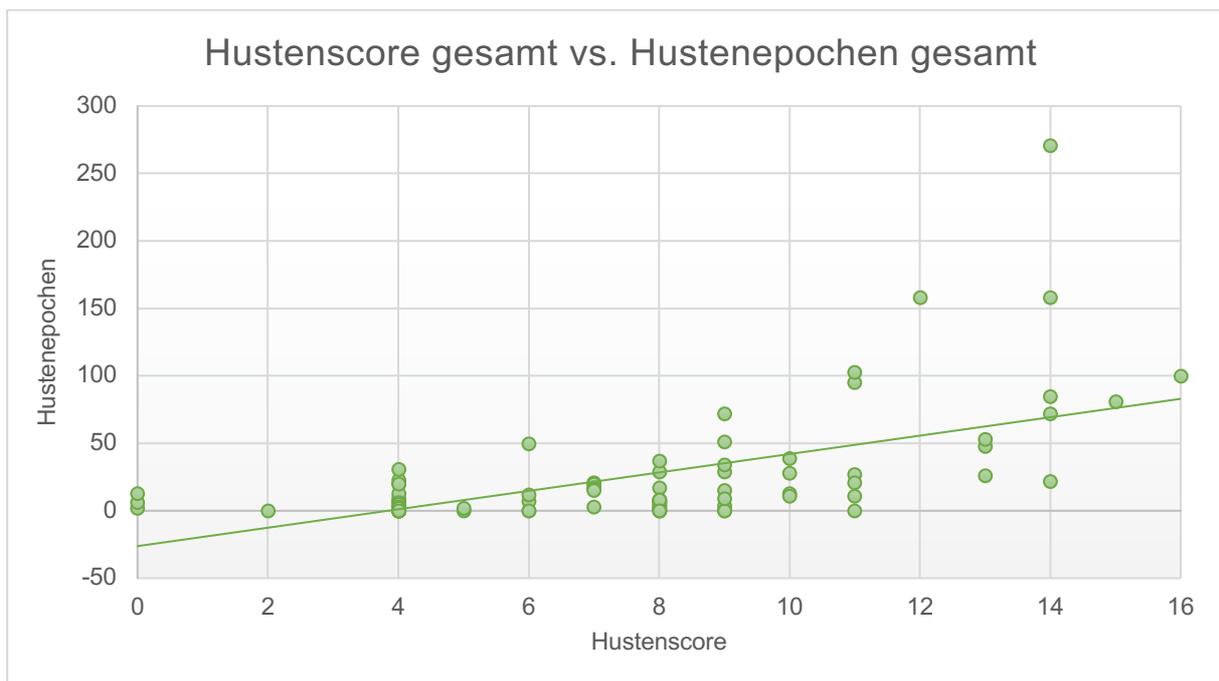


Abbildung 22: Korrelation Hustenepochen gesamt der drei Messnächte mit dem gesamten Hustenscore (35 Patienten à 3 Messnächte=105 Messpunkte) und die dazu assoziierte Trendlinie. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .61$ ,  $p < .001$ ).

### 3.5 Vergleich des Bronchitis Severity Scores mit der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz von Husten und Wheezing

Der *Bronchitis Severity Score* wurde bei Einschluss in die Studie (Nacht 1) sowie jeweils in Nacht 5 und Nacht 9 erhoben.

Tabelle 15: Mediane und Quartile des *Bronchitis Severity Scores* (BSS) für n = 34 Patienten.

	Nacht 1	Nacht 5	Nacht 9
	Median	Median	Median
	25 % Quartil	25 % Quartil	25 % Quartil
	75 % Quartil	75 % Quartil	75 % Quartil
<b>BSS Husten</b>	2	1	1
	2	1	0
	3	2	1
<b>BSS Schleim</b>	2	1	0
	1	1	0
	2	2	1
<b>BSS gesamt</b>	7	3	1
	5	2	0
	11	4	3

Tabelle 15 zeigt die Mediane und Quartile des *Bronchitis Severity Scores* (BSS) für Husten, Schleim sowie für beide Kategorien zusammen (BSS gesamt) für n = 34 Patienten. 2 Patienten wurden aufgrund fehlender Werte aus der Analyse ausgeschlossen. Über alle drei Kategorien hinweg (Husten, Schleim und gesamt) zeigte sich eine Abnahme des Scores über den Messverlauf (Nacht 1, 5, 9). Der Friedman-Test zeigte, dass die Veränderungen zwischen den Messnächten signifikant waren ( $X^2 = 18.4$ ,  $df = 2$ ,  $p < .0001$ ). Während der BSS gesamt in Nacht 1 im Median 7 Punkte betrug, wies der Score in der letzten Messnacht noch einen Punkt auf. Betrachtet man nur die Kategorie Husten, reduzierte sich der Median von 2 auf einen Punkt im Messverlauf. In der Subkategorie Schleim betrug der Median in der ersten Messnacht 2 Punkte und reduzierte sich um je einen Punkt auf 0 Punkte in der letzten Messnacht. Es zeigte sich daher eine deutliche Abnahme des BSS über die einzelnen Messnächte. Dies betrifft sowohl den Gesamt-BSS als auch die Subkategorien für

Husten und für Schleimproduktion. Abbildung 23 und 24 stellen die deutliche Abnahme des *Bronchitis Severity Scores* über die einzelnen Messnächte zudem graphisch dar.

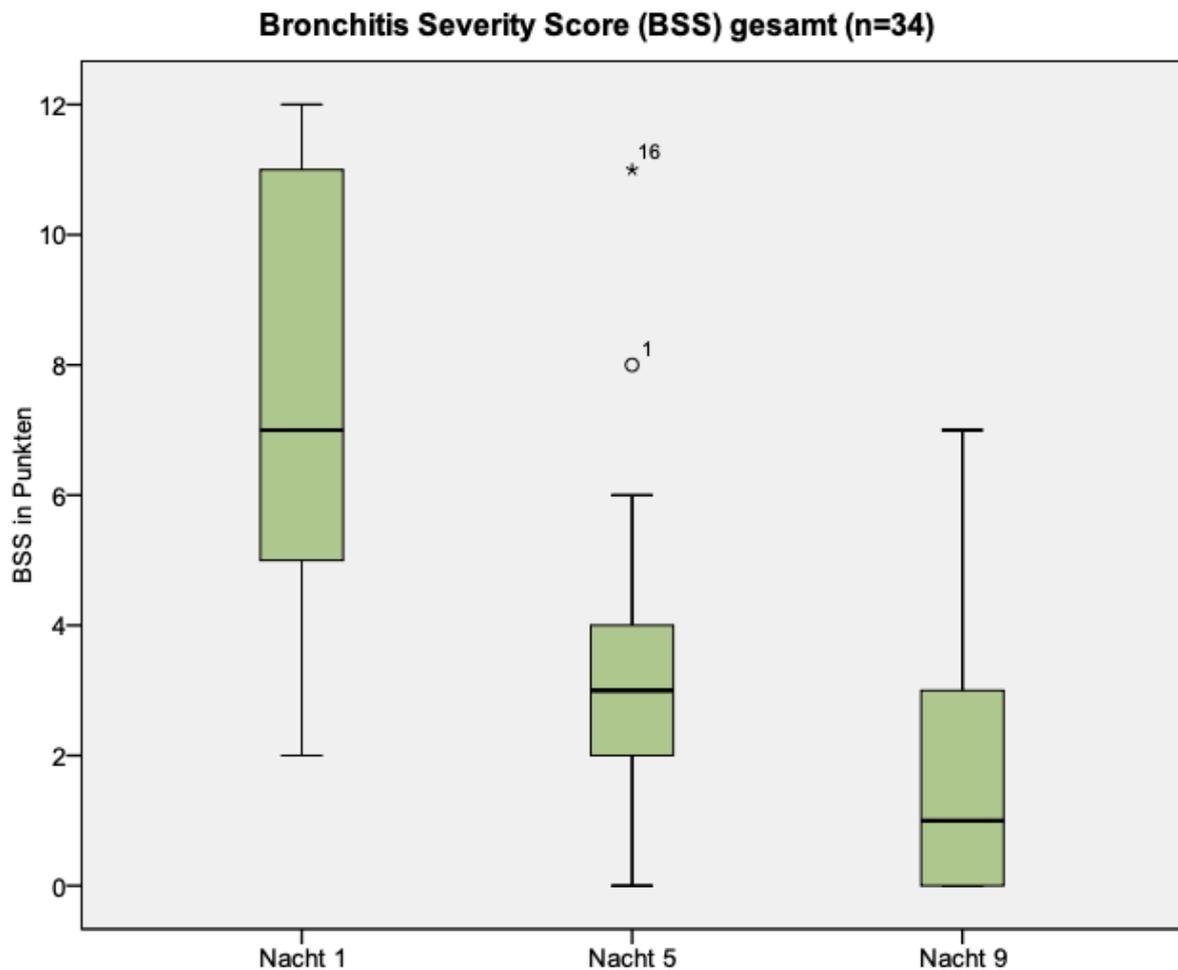


Abbildung 23: *Bronchitis Severity Score* im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. Das obere Ende bzw. das untere Ende der jeweiligen Box kennzeichnen das obere bzw. untere Quartil (75 % bzw. 25 % der Daten). Die schwarze Linie zeigt die Mediane. Die vertikalen Linien zeigen die Whisker mit einem maximalen Interquartilsabstand der 1,5-fachen Länge der Box. Die Daten der ersten BSS-Messung zeigen eine rechtsschiefe Verteilung, ebenso die Daten der letzten BSS-Messung. Der BSS betrug im Median in Nacht 1 7 Punkte. In Nacht 5 reduzierte sich der Score auf 3 Punkte und im weiteren Verlauf in Nacht 9 auf einen Punkt.

Tabelle 16: Veränderung des *Bronchitis Severity Scores* (n = 34)

Messnächte	Nacht 1 / Nacht 5	Nacht 1/ Nacht 9
	Median	Median
25 % Quartil	25 % Quartil	25 % Quartil
75 % Quartil	75 % Quartil	75 % Quartil
<b>BSS-Veränderungen</b>	-4 -7 -1	-6 -9 -3

In Tabelle 16 sind die Veränderungen des BSS der 34 Patienten mittels des Medians sowie Interquartilsabständen aufgeführt. Es zeigte sich eine Abnahme von 4 Punkten im Median von Nacht 1 zu Nacht 5. Die Abnahme im gesamten Messverlauf (Nacht 1 zu Nacht 9) betrug im Median -6 Punkte. Es zeigte sich demnach eine deutliche Abnahme des BSS im Messverlauf.

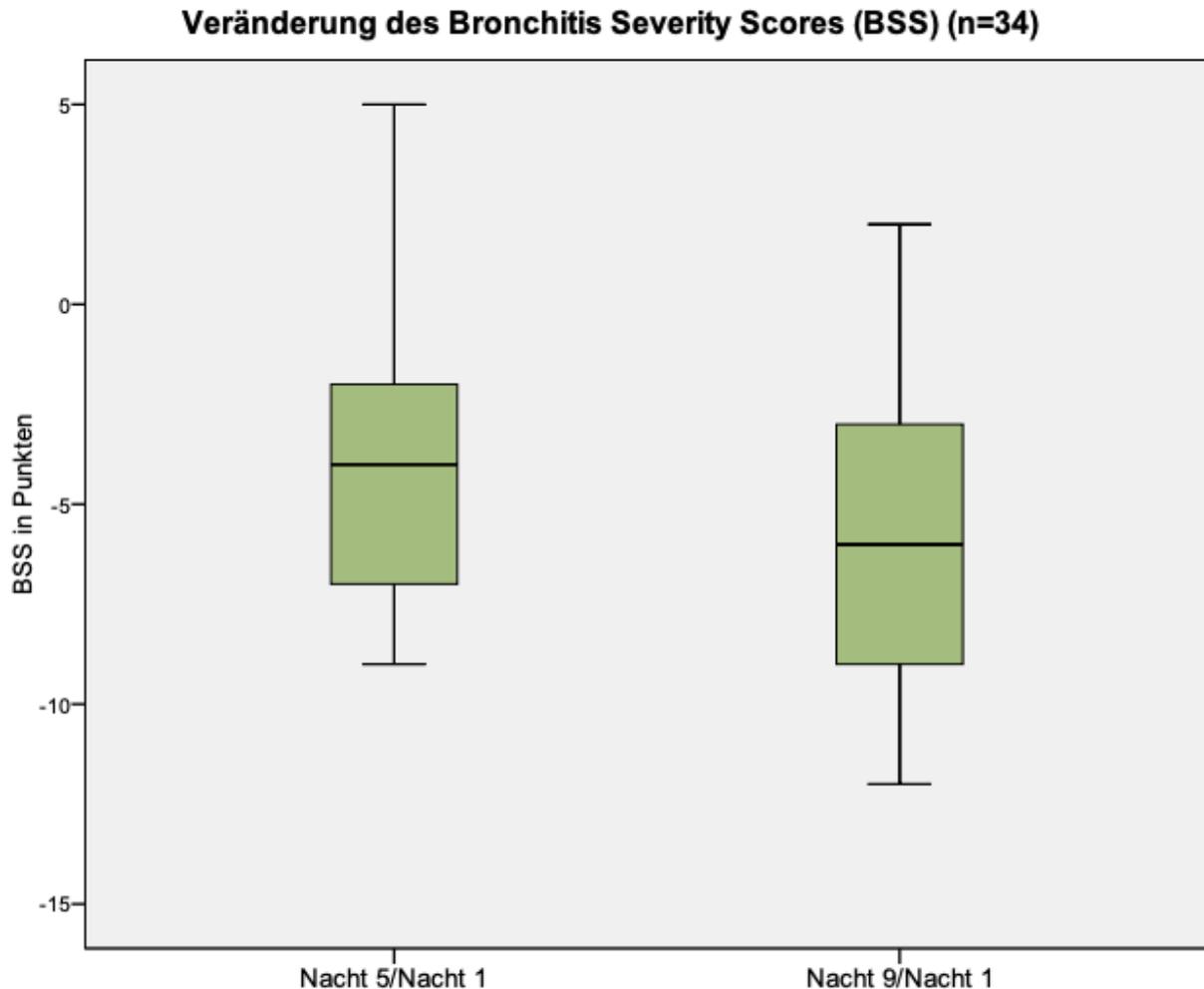


Abbildung 24: *Bronchitis Severity Score* der letzten beiden Messnächte. Das obere Ende bzw. das untere Ende der jeweiligen Box kennzeichnen das obere bzw. untere Quartil (75 % bzw. 25 % der Daten). Die dicke Linie zeigt die Mediane. Die vertikalen Linien zeigen die Whisker mit einem maximalen Interquartilsabstand der 1,5-fachen Länge der Box. Der BSS war im Verlauf der Nächte abnehmend. Die Änderung des Medians betrug von Nacht 1 zu Nacht 5 -4 Punkte. Betrachtet man die Änderung des BSS von Nacht 1 zu Nacht 9, so zeigt sich der Median um 6 Punkte reduziert.

### 3.5.1 Zusammenhang von Hustenepochen und Bronchitis Severity Score

Tabelle 17: Korrelation von Husten und *Bronchitis Severity Score* (BSS) (n = 34, [] = Konfidenzintervall 95 %, p = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient, rot = p < 0.05).

Hustenepochen	BSS	Statistische Kennzahlen
Hustenepochen Nacht 1	BSS gesamt Nacht 1	[-.03;.58] r = .31, p = .073
Hustenepochen Nacht 5	BSS gesamt Nacht 5	[.23;.73] r = .52, <b>p = .001</b>
Hustenepochen Nacht 9	BSS gesamt Nacht 9	[-.02;.59] r = .32, p = .065
Hustenepochen gesamt	BSS gesamt Nacht 1, 5, 9	[.23;.55] r = .40, <b>p &lt; .001</b>

Tabelle 17 zeigt die Zusammenhänge der Hustenepochen der verschiedenen Messnächte mit dem *Bronchitis Severity Score* sowie das dazugehörige 95 %-Konfidenzintervall und die Signifikanz für n = 34 bei einzelnen Messnächten und für n = 102 bei Messungen über alle Messnächte (3 x 34 Datensätze). Es ergab sich ein mittelstarker positiver signifikanter Zusammenhang (r = .52, p = .001) der Hustenepochen Nacht 5 mit dem BSS Nacht 5. Je mehr Hustenepochen detektiert wurden, desto höher war auch der BSS. Weiterhin wurde ein positiver Zusammenhang zwischen den Hustenepochen aller Messnächte (1, 5, 9) und dem BSS aller Messungen (1, 5, 9) gefunden (r = .40, p < .001). Je größer die Anzahl der Hustenepochen über alle Messnächte war, desto größer war auch der BSS. In den Abbildungen 25 bis 28 sind die in Tabelle 17 gezeigten Zusammenhänge zudem graphisch dargestellt.

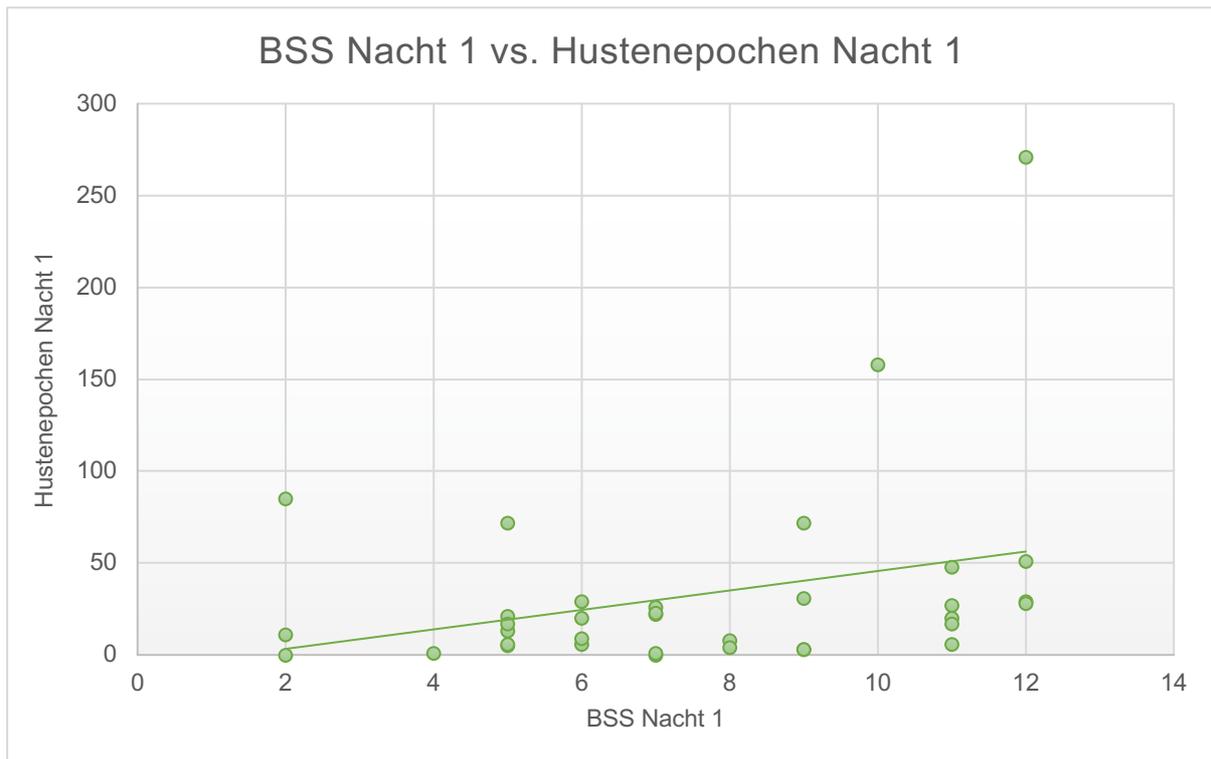


Abbildung 25: Korrelation des *Bronchitis Severity Scores* gesamt Nacht 1 mit den Hustenepochen der ersten Messnacht und die dazu assoziierte Trendlinie für n = 34 Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen nicht signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .31$ ,  $p < .073$ ).

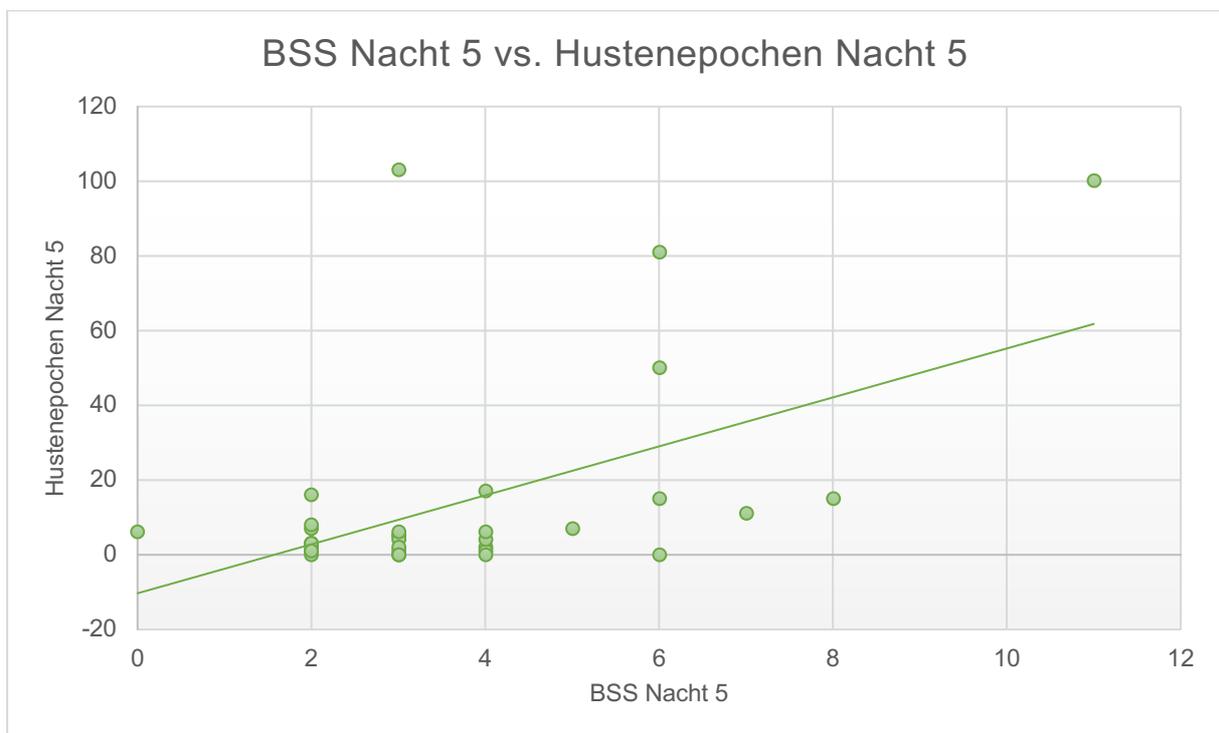


Abbildung 26: Korrelation *Bronchitis Severity Scores* gesamt Nacht 5 mit den gesamten Hustenepochen der zweiten Messnacht (Nacht 5) und die dazu assoziierte Trendlinie für n = 34 Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .52$ ,  $p < .001$ ).

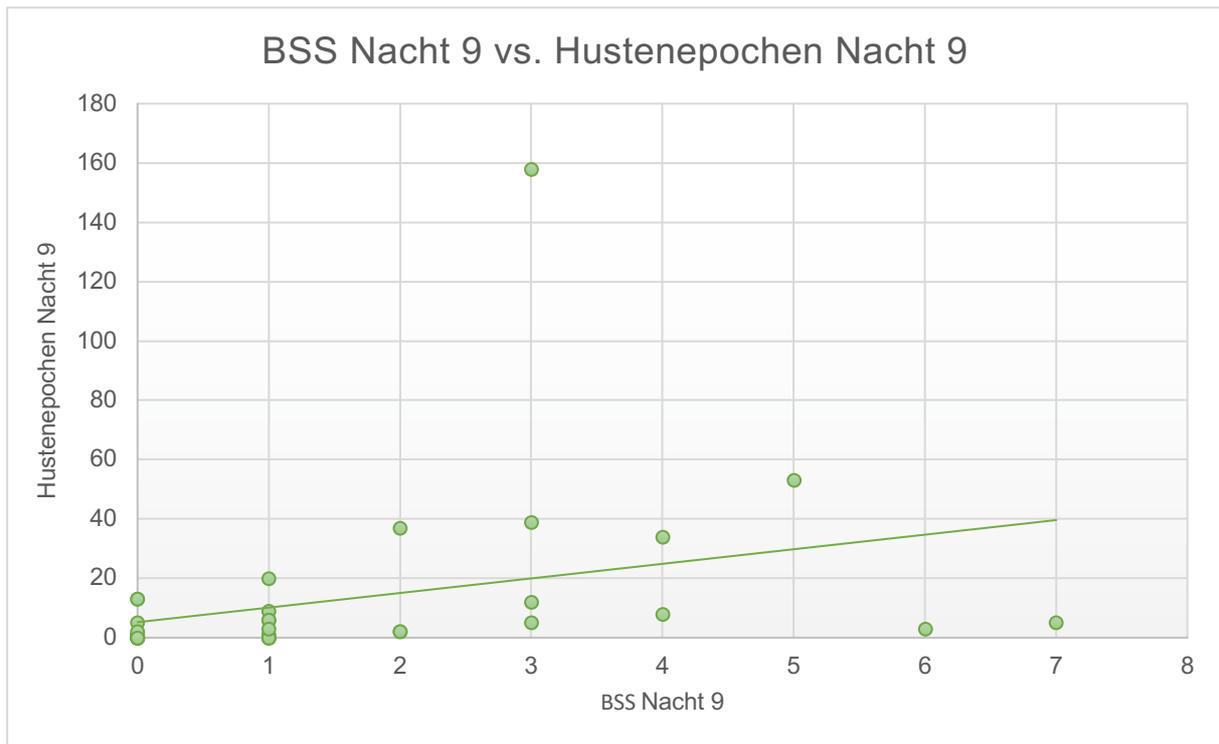


Abbildung 27: Korrelation des *Bronchitis Severity Scores* gesamt mit den gesamten Hustenepochen der dritten Messnacht (Nacht 9) und die dazu assoziierte Trendlinie für n = 34 Patienten. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen nicht signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .32$ ,  $p < .065$ ).

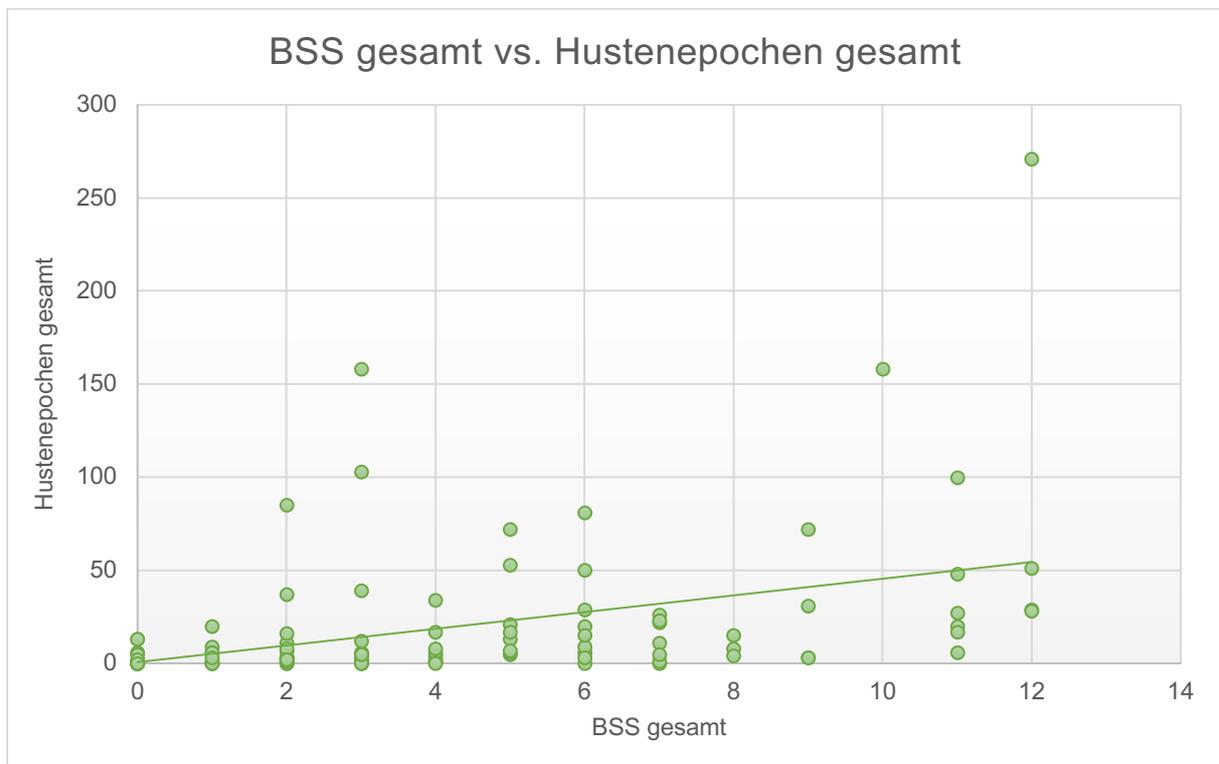


Abbildung 28: Korrelation des *Bronchitis Severity Scores* gesamt der drei Messungen mit den gesamten Hustenepochen der Nächte 1, 5 und 9 (34 Patienten à 3 Messnächte n = 102 Messpunkte) und die dazu assoziierte Trendlinie. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .40$ ,  $p < .001$ ).

Es zeigten sich signifikante Korrelationen der Hustenepochen von Nacht 5 und dem BSS der Nacht 5. Weiterhin fand sich ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen den gesamten Hustenepochen (Nacht 1, 5, 9) und dem gesamten BSS der drei Messnächte.

### 3.5.2 Zusammenhang von Wheezing und Bronchitis Severity Score

Tabelle 18: Zusammenhang von Wheezingphasenrate und *Bronchitis Severity Score* (BSS) für n = 36 Patienten ([] = Konfidenzintervall 95 %, p = Signifikanz, r = Korrelationskoeffizient).

Wheezing	BSS gesamt	Statistische Kennzahlen
Wheezingphasenrate Nacht 1	BSS gesamt Nacht 1	[-.09;.54] r = .25, p = .151
Wheezingphasenrate Nacht 5	BSS gesamt Nacht 5	[-.22;.43] r = .12, p = .501
Wheezingphasenrate Nacht 9	BSS gesamt Nacht 9	[-.29;.39] r = .06, p = .757
Wheezingphasenrate gesamt	BSS gesamt Nacht 1, 5, 9	[.14;.48] r = .32, <b>p = .001</b>

In Tabelle 18 sind die Zusammenhänge von Wheezingphasenraten und dem *Bronchitis Severity Score* aufgeführt für n = 36 Patienten bei einzelnen Messnächten und für n = 108 bei Messungen über alle Messnächte (3 x 36 Datensätze). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wheezingphasenrate gesamt sowie *Bronchitis Severity Score* gesamt (r = .32, p = .001).

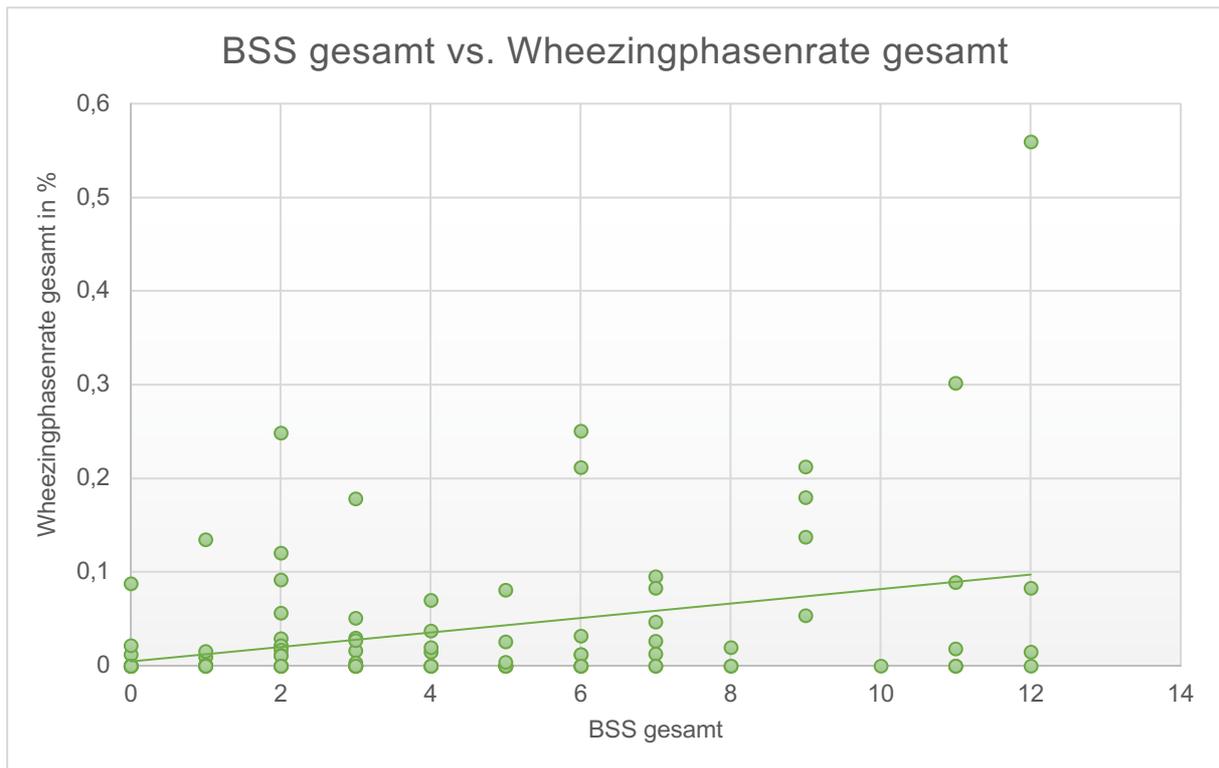


Abbildung 29: Korrelation des BSS gesamt der drei Messungen mit den gesamten Wheezingraten der Nächte 1, 5 und 9 (36 Patienten à 3 Messnächte = 108 Messpunkte) und die dazu assoziierte Trendlinie. Die beiden betrachteten Variablen wiesen einen signifikanten Zusammenhang auf ( $r = .32$ ,  $p = .001$ ).

In Abbildung 29 ist der Zusammenhang zwischen BSS gesamt (Nacht 1, 5, 9) und Wheezingphasenrate für  $n = 108$  Patienten graphisch dargestellt. Die Trendlinie zeigt eine positive Gesamtkorrelation ( $r = .32$ ;  $p = .001$ ) über alle Messzeitpunkte hinweg.

### 3.6 Eignung des Bronchitis Severity Scores zur Vorhersage der objektiven Hustenmessung

Zur weiteren Analyse der in der Korrelationsanalyse gezeigten signifikanten Zusammenhänge wurde nun folgend eine Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde die objektive Hustenmessung in Form der Hustenepochen verwendet. Diese Hustenepochen wiesen sowohl einen signifikanten Zusammenhang mit dem *Bronchitis Severity Score* ( $r = .40$ ,  $p < .001$ ) als auch mit dem Hustenscore ( $r = .61$ ,  $p = .001$ ) auf. Als unabhängige Parameter wurden der *Bronchitis Severity Score* und der Hustenscore als subjektive Parameter sowie zusätzlich die Wheezingphasenrate als objektiver Parameter verwendet. Mit der Regressionsanalyse sollte festgestellt werden, ob eine oder mehrere der unabhängigen Variablen in der Lage sind, die objektive Hustenepochenzahl vorherzusagen.

Tabelle 19: Lineare Regression Nacht 1 der n = 30 Patienten.

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,748 <sup>a</sup>	,560	,516	36,658	,560	12,720	3	30	,000
a. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN1_Pro, Hustenscore Nacht 1, BSS Nacht 1 gesamt									

ANOVA <sup>a</sup>						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	51278,014	3	17092,671	12,720	,000 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	40313,516	30	1343,784		
	Gesamt	91591,529	33			

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 1  
b. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN1\_Pro, Hustenscore Nacht 1, BSS Nacht 1 gesamt

Koeffizienten <sup>a</sup>							
Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten			Kollinearitätsstatistik	
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-51,150	22,063		-2,318	,027	
	BSS Nacht 1 gesamt	1,233	2,259	,071	,546	,589	,872
	Hustenscore Nacht 1	7,298	1,874	,477	3,894	,001	,978
	WPRN1_Pro	2,307	,606	,492	3,805	,001	,876

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 1

Tabelle 19 können die Ergebnisse der linearen Regression aus Messnacht 1 entnommen werden. Es resultierte ein signifikantes Gesamtmodell ( $F(3,30) = 12.720$ ,  $p < .001$ ) mit einer korrigierten Varianzaufklärung von  $R_{\text{corr}} = .516$ .

Die subjektive Einschätzung des Hustens ( $\beta = .477$ ,  $t(26) = 3.894$ ,  $p = .001$ ) und die Wheezingphasenrate ( $\beta = .492$ ,  $t(26) = 3.805$ ,  $p = .001$ ) stellten jeweils signifikante Prädiktoren der Hustenepochenanzahl dar, wohingegen der *Bronchitis Severity Score* keinen statistisch bedeutsamen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen aufwies ( $\beta = .071$ ,  $t(26) = .546$ ,  $p = .589$ ).

Tabelle 20: Lineare Regression Nacht 5 der n = 31 Patienten.

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,678 <sup>a</sup>	,460	,408	20,638	,460	8,810	3	31	,000

a. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN5\_Pro, Hustenscore Nacht 5, BSS Nacht 5 gesamt

ANOVA <sup>a</sup>						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	11257,128	3	3752,376	8,810	,000 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	13203,158	31	425,908		
	Gesamt	24460,286	34			

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 5

b. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN5\_Pro, Hustenscore Nacht 5, BSS Nacht 5 gesamt

Koeffizienten <sup>a</sup>								
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.	Kollinearitätsstatistik	
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta			Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-23,313	8,096		-2,879	,007		
	BSS Nacht 5 gesamt	2,643	2,043	,209	1,293	,205	,664	1,505
	Hustenscore Nacht 5	4,025	1,226	,528	3,282	,003	,673	1,485
	WPRN5_Pro	,410	,526	,104	,779	,442	,974	1,027

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 5

In der zweiten Messnacht erbrachte die lineare Regression ähnliche Ergebnisse (Tab. 20). Es resultierte ein signifikantes Gesamtmodell ( $F(3,31) = 8.810$ ,  $p < .001$ ) mit einer korrigierten Varianzaufklärung von  $R_{\text{corr}} = .408$ .

Die subjektive Einschätzung des Hustens ( $\beta = .528$ ,  $t(27) = 3.282$ ,  $p = .003$ ) stellte einen signifikanten Prädiktor der Hustenepochenanzahl dar, wohingegen der *Bronchitis Severity Score* keinen statistisch bedeutsamen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen aufwies ( $\beta = .209$ ,  $t(27) = 1.293$ ,  $p = .205$ ). Auch die Wheezingphasenrate  $\beta = .104$ ,  $t(27) = .779$ ,  $p = .442$  wies in der zweiten Messnacht keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Tabelle 21: Lineare Regression Nacht 9 der n = 30 Patienten.

Modellzusammenfassung									
Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers	Änderung in R-Quadrat	Änderung in F	df1	df2	Sig. Änderung in F
1	,734 <sup>a</sup>	,539	,493	20,510	,539	11,700	3	30	,000

a. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN9\_Pro, BSS Nacht 9 gesamt, Hustenscore Nacht 9

ANOVA <sup>a</sup>						
Modell		Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Sig.
1	Regression	14764,196	3	4921,399	11,700	,000 <sup>b</sup>
	Nicht standardisierte Residuen	12619,333	30	420,644		
	Gesamt	27383,529	33			

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 9

b. Einflussvariablen : (Konstante), WPRN9\_Pro, BSS Nacht 9 gesamt, Hustenscore Nacht 9

Koeffizienten <sup>a</sup>								
Modell		Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		Kollinearitätsstatistik		
		Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta	T	Sig.	Toleranz	VIF
1	(Konstante)	-26,872	7,577		-3,546	,001		
	BSS Nacht 9 gesamt	-1,955	2,303	-,127	-,849	,403	,681	1,468
	Hustenscore Nacht 9	7,560	1,450	,784	5,212	,000	,679	1,473
	WPRN9_Pro	,702	,881	,099	,797	,432	,993	1,007

a. Abhängige Variable: Hustenepochen gesamt Nacht 9

Der Tabelle 21 sind die Ergebnisse der Regressionsanalyse aus der letzten Messnacht (N 9) zu entnehmen. Es resultierte auch in dieser Messnacht ein signifikantes Gesamtmodell ( $F(3,30) = 11.700, p < .001$ ) mit einer korrigierten Varianzaufklärung von  $R_{\text{corr}} = .493$ .

Die subjektive Einschätzung des Hustens via Hustenprotokoll ( $\beta = .784, t(26) = 5.212, p = .000$ ) stellte auch in der letzten Messnacht einen signifikanten Prädiktor der Hustenepochenanzahl dar, wohingegen der *Bronchitis Severity Score* keinen statistisch bedeutsamen Zusammenhang mit der abhängigen Variablen aufwies ( $\beta = -.127, t(26) = -.849, p = .403$ ). Die Wheezingphasenrate  $\beta = .099, t(26) = .797, p = .432$  wies ebenso keinen signifikanten Zusammenhang auf.

Insgesamt waren die Gesamtmodelle jeweils signifikant mit Varianzaufklärungen von 40.8 - 51.6 %, Der Hustenscore als subjektiver Parameter war der konsistenteste Prädiktor der Hustenereignisse über alle Nächte hinweg. Den geringsten prädiktiven Wert hatte der BSS.

## 4 Diskussion

Husten und *Wheezing* sind häufige Symptome der akuten Bronchitis im Kindesalter. Diese beeinflussen einerseits das Leben der Betroffenen, andererseits aber auch das der Angehörigen. Vor allem nächtliche Symptome haben Einfluss auf die Lebensqualität (49,73). Bisher werden nächtliche Symptome zumeist mithilfe subjektiver Methoden erfasst, welche keine validen Informationen liefern (45,74). Für die Eltern der Patienten, aber insbesondere auch für die behandelnden Ärzte ist es jedoch von großem Interesse, zuverlässige Informationen über die Beschwerden sowie den Verlauf der respiratorischen Symptome zu erhalten. Während einige Studien die nächtliche Symptomatik bei Kindern mit Asthma bronchiale beleuchten, wurde die akute Bronchitis hinsichtlich der objektiven Lungengeräuschanalyse zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht untersucht. Erste kleine Studien konnten bereits das Auftreten nächtlicher Symptome bei diesem Krankheitsbild zeigen. Mit der vorliegenden Dissertationsarbeit konnten erstmals die Möglichkeiten der objektiven Lungengeräuschanalyse bei einer größeren Patientengruppe mit akuter Bronchitis aufgezeigt werden.

Bezüglich der formulierten Fragestellungen können die nun folgenden zusammenfassenden Aussagen getroffen werden.

### **Ist der LEOSound für die objektive Messung der Lungengeräusche im Rahmen der kindlichen akuten Bronchitis geeignet?**

In dieser Arbeit wurden nächtliches *Wheezing* und Husten bei Kindern mit akuter Bronchitis sowohl mit objektiver nächtlicher Lungengeräuschklassifizierung als auch mit subjektiven Fragebögen und Scores gemessen. Der LEOSound wurde bereits in einem früheren Projekt bezüglich seiner Validität überprüft. Das Gerät ist in der Lage, die akustischen Atemwegsereignisse Husten und *Wheezing* zu erkennen (37). Die korrekte Klassifikation konnte im Rahmen dieser Arbeit reproduziert werden.

In der statistischen Analyse wurden signifikante Korrelationen zwischen objektiven und subjektiven Messmethoden gefunden. Nahm der Hustenscore ab, reduzierte sich auch die objektiv gemessene Hustenanzahl über die Messnächte. Mit dem LEOSound war es weiterhin möglich, produktiven von nicht-produktivem Husten zu unterscheiden. *Wheezing*ereignisse konnten von Weinen unterschieden werden. Über den Beobachtungszeitraum von 10 Nächten war mithilfe des LEOSound eine deutliche

Abnahme von *Wheezing* von 3 auf 0 % und eine Hustenreduktion um 65 % festzustellen. Diese objektive Abnahme der Symptomatik wurde auch durch die gleichsamer Abnahme des Hustenscores und des BSS widerspiegelt. Im Vergleich zu den subjektiven Methoden bestand mit dem LEOSound allerdings die Möglichkeit einer nächtlichen Erfassung der Atemwegereignisse. Insgesamt zeigte sich ein signifikanter Gesamtzusammenhang der getesteten Variablen, was darauf hindeutet, dass der LEOSound für die objektive Lungengeräuschanalyse bei Kindern geeignet sein kann. Hierbei ist jedoch darauf hinzuweisen, dass kausale Aussagen auf Basis der Korrelationsanalyse und vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße nicht abschließend getroffen werden können.

### **Wie hoch ist die Prävalenz von nächtlichem Husten und *Wheezing* bei Kindern mit akuter Bronchitis?**

Aktuell wird in der Literatur nächtliches Husten und *Wheezing* meist nur im Zusammenhang mit Asthma bronchiale angesprochen. Koehler et al. (2014) weisen darauf hin, dass viele Patienten mit nächtlichem Asthma bronchiale durch die respiratorischen Syndrome, wie beispielsweise Luftnot und Husten, aus dem Schlaf gerissen werden (36). Da die klassische klinische Trias des Asthma bronchiale der der akuten Bronchitis ähnelt, stellte sich in dieser Arbeit zunächst die Frage danach, ob und mit welcher Häufigkeit Kinder mit akuter Bronchitis nächtliche Symptome aufweisen.

Husten ist ein sehr häufiges Symptom. Gerade in Deutschland fehlen jedoch Daten zur Prävalenz, da die Interpretation der Daten aus subjektiven Fragebögen nur schwer möglich ist. Husten wird des Weiteren seitens des Betroffenen nicht immer als Krankheitssymptom eingeschätzt, sodass allein aufgrund der Hustensymptomatik kein Arztbesuch erfolgt. Prävalenzzahlen liegen meist nur für chronischen Husten bei Erwachsenen vor. So beträgt die Prävalenz für chronischen Husten in Europa 12,7 % (34). Bei Kindern ist die Prävalenzschätzung ebenso schwierig und lediglich auf chronischen Husten bezogen. Bei Vorschulkindern leiden ca. 22 % der Kinder an Husten, zwischen sieben und elf Jahren leiden 9 % der Kinder an chronischem Husten (32).

Auch die Prävalenz von *Wheezing* ist nicht gut erfasst. Dies liegt unter anderem daran, dass *Wheezing* in vielen Fällen nur mit dem Stethoskop erfasst werden kann (36).

Auch die Definition bzw. das Verständnis für den Begriff des *Wheezings* ist nicht einheitlich. Es wird eine Prävalenz des *Wheezings* von 33 % bei Vorschulkindern bis zum dritten Lebensjahr in der Literatur angegeben. Bis zu Beginn des Schulalters wird eine Prävalenz von 50 % angenommen (62,64). Insgesamt wird eine Zunahme der Wheezingprävalenz in den letzten Jahren angenommen (65).

Nikolaizik (2016) konnte in ersten Untersuchungen zur Lungengeräuschanalyse bei verschiedenen Krankheitsentitäten bei den fünf untersuchten Kindern mit akuter Bronchitis aufzeigen, dass Husten und *Wheezing* im Schlaf auftreten. Bei den Patienten traten im Mittel Wheezingraten von 7,2 % in einer Messnacht auf (48).

Hirai et al. (2016) haben in ihrer Untersuchung gezeigt, dass sich die zeitliche Verteilung von nächtlichem Husten zwischen Kindern mit Asthma von Kindern ohne Asthma unterscheidet. Kinder mit Asthma bronchiale zeigten die Hustensymptomatik in den ersten drei Schlafstunden sowie in den Morgenstunden (43). In der hier durchgeführten Studie zeigte sich ebenso vermehrter Husten in den ersten Schlafstunden.

In der vorliegenden Arbeit konnte mithilfe der objektiven Aufzeichnung der nächtlichen Lungengeräusche gezeigt werden, dass Kinder mit akuter Bronchitis nächtliches *Wheezing* sowie Husten aufweisen. Hustenereignisse traten vermehrt in der ersten Nachthälfte auf. Wheezingereignisse traten nach etwa zwei Stunden Messzeit vermehrt auf mit einem Peak in den frühen Morgenstunden.

Mit dem LEOSound konnten kumulativ 2248 Hustenepochen über die drei Messnächte gemessen werden. Die Zahl der Epochen war über die drei Nächte hinweg signifikant abnehmend. Bei 94 % der Patienten konnten in der ersten Nacht Hustenereignisse registriert werden. Insgesamt konnten 1299 Hustenepochen in der ersten Messung aufgezeichnet werden. In der zweiten Nacht wurden 490 Hustenepochen verzeichnet und in der letzten Messnacht wiederum 459 Hustenepochen. Daraus ergibt sich eine objektiv gemessene Reduktion der Hustenprävalenz auf 35 % innerhalb der zehn Studientage. 25 der 36 Patienten wiesen nach der dritten Messnacht noch Hustenepochen auf. Demnach waren bei 31 % der Patienten keine Hustenereignisse mehr messbar. Diese Reduktion der Hustensymptomatik liegt damit etwas unter der Angabe der Dauer des akuten Hustens, wie Thompson et al. diese in ihrem Review, mit einer Besserung des Hustens bei 50 % der Kinder innerhalb von zehn Tagen,

herausarbeiteten. Betrachtet man die Dauer bis zur Symptombfreiheit bei Patienten mit Bronchiolitis im Vergleich zu der in dieser Arbeit betrachteten Bronchitis, so sind 50 % der Kinder nach 13 Tagen symptomfrei, was in etwa 38 % nach 10 Tagen entspricht (10). Auch diesbezüglich ist der Anteil der symptomfreien Kinder bei akuter Bronchitis in der hier durchgeführten Studie geringer.

Desager et al. (2005) zeigten in ihrer Untersuchung von 943 Kindern mit Asthmasymptomen mittels Fragebögen und Lungenfunktionstests, dass *Wheezing* bei ca. 9 % der betroffenen Kinder auftritt und die Schlafqualität beeinflusst (49). In der hier durchgeführten Studie traten bei 80,55 % der Kinder (29 von 36 Patienten) nächtliches *Wheezing* über die gesamte Nacht verteilt auf, wobei der Höhepunkt der *Wheezing*anzahl in den frühen Morgenstunden der Messzeit lag. Die *Wheezing*phasenrate in der ersten Nacht betrug im Median 3 %. Im Vergleich zu Hustenereignissen trat *Wheezing* eher im gesamten Verlauf der nächtlichen Messung auf. Die *Wheezing*ereignisse waren, ebenso wie der Husten, über den gesamten Messzeitraum rückläufig. In der letzten Nacht konnte noch bei 13 der betroffenen Patienten *Wheezing* gemessen werden.

### **Besteht ein Zusammenhang zwischen der Einschätzung der Eltern bezüglich nächtlichen Hustens (Hustenscore) und der objektiv gemessenen Ereignisfrequenz (Hustenepochen)?**

Chang et al. (1998) stellten fest, dass subjektive Methoden zur Messung der Hustenfrequenz bei Kindern mit chronischem Husten ungenaue Ergebnisse liefern. Außerdem stellte sich die Frage, woran Eltern die Hustenschwere des Kindes festmachen. Bei den teilnehmenden Kindern konnten Chang et al. allerdings eine signifikante Korrelation der subjektiven Hustenkarten sowie der visuellen Analog-Skala (VAS) mit dem verwendeten objektiven *Cough Meter* herausarbeiten (74).

Falconer et al. (1993) haben die nächtliche Hustensymptomatik bei Kindern mit nächtlichem Asthma einerseits objektiv mithilfe eines Tonbandgerätes und durch Befragung der Patienten subjektiv erfasst. Sie haben bei den teilnehmenden Kindern eine schlechte Übereinstimmung zwischen objektiven und subjektiven Messmethoden gefunden und warfen die Frage nach der Validität der verwendeten subjektiven Erhebungsmethoden auf (45).

In der vorliegenden Dissertationsarbeit sollte unter anderem analysiert werden, wie gut die in der klinischen Versorgung eingesetzten subjektiven Hustenfragebögen mit der objektiv gemessenen Hustenfrequenz korrelieren. In der Analyse bei Kindern mit akuter Bronchitis zeigte sich eine signifikante Korrelation des validierten subjektiven Hustenscores mit der Anzahl der objektiv gemessenen Hustenepochen. Die durchgeführte Analyse ergab dabei einerseits eine Korrelation von validiertem Hustenscore (*cough log*) und objektiv gemessener Ereignisfrequenz (Hustenepochen). Je höher also der Hustenscore im, durch die Eltern retrospektiv ausgefüllten, Hustenfragebogen war, desto höher war die objektiv gemessene nächtliche Ereignisfrequenz des Hustens. Der Hustenscore nahm, wie die Hustenepochen, über die Messnächte hinweg signifikant ab. In der hierauf aufbauenden Regressionsanalyse wurde der Zusammenhang weiter analysiert. Es konnte gezeigt werden, dass der subjektive Hustenscore in allen drei Messungen zur Vorhersage der objektiv gemessenen Hustenereignisse geeignet war und mithilfe dieses Prädiktors ca. 50 % der Varianz erklärt werden konnte.

### **Wie korreliert der *Bronchitis Severity Score* mit der objektiv gemessenen Frequenz von Husten und *Wheezing* bei Kindern mit akuter Bronchitis?**

In einigen Studien wurde der *Bronchitis Severity Score* als subjektives Instrument zur Beurteilung der Schwere einer akuten Bronchitis eingesetzt. So fanden Matthys und Kamin (2013) in ihrer PubMed Recherche 17 Veröffentlichungen zur Bronchitis, bei denen der *Bronchitis Severity Score* Verwendung fand (25). Hier wurde der Verlauf der akuten Bronchitis ausschließlich subjektiv anhand des beobachterabhängigen BSS beobachtet. Lehl et al. (2018) prüften den für Kinder adaptierten BSS-ped, bestehend aus drei Bereichen des BSS, auf Validität. Auch hier konnte in zehn Tagen der Verlauf der akuten Bronchitis beobachtet werden. Der *Bronchitis Severity Score* war hier über die Messstage hinweg abnehmend (77). Eine Validierung des BSS gegen eine objektive Lungengeräuschanalyse ist bisher nicht publiziert.

In dieser Studie konnte, ähnlich der bisherigen Studien, eine Abnahme des BSS über die Messnächte hinweg verzeichnet werden. Während der BSS in Nacht 1 im Median 7 Punkte betrug, lag der Median in Nacht 5 bei 3 Punkten und war nach der letzten Messung mit einem Punkt deutlich rückgängig. Weiterhin erfolgte nun die Prüfung auf einen möglichen Zusammenhang zwischen untersucherbezogenem BSS und der objektiven Lungengeräuschanalyse von *Wheezing* und Husten. Der Gesamt-BSS

(Nacht 1, 5, 9) korrelierte signifikant mit der Gesamt-Hustenereignisfrequenz. Je höher also der Gesamt-BSS war, umso größer war die gemessene Hustenereignisfrequenz. Auch die Wheezingphasenrate über alle drei Nächte betrachtet, korrelierte mit dem BSS. Je höher der BSS war, desto größer war auch die Wheezingphasenrate.

**Inwiefern ist der *Bronchitis Severity Score (BSS)* zur Vorhersage objektiver Hustenereignisse in Konkurrenz zur subjektiven Einschätzung der Eltern und des Parameters *Wheezing* geeignet?**

Der BSS wurde von Dome und Schuster (1996) entwickelt, um die Schwere einer Bronchitis klinisch einschätzen zu können. In dieser Studie sollte ermittelt werden, wie gut der Score für die Vorhersage von Hustenereignissen geeignet ist. Da es aktuell noch keine Hinweise in der Literatur für die Auswahl bestimmter Prädiktoren für die Vorhersage objektiver Hustenereignisse gibt, hat diese Untersuchung einen explorativen Charakter. Die in dieser Studie durchgeführte lineare Regression ergab, dass sich der BSS als Marker der Vorhersage der Hustenereignisse nicht geeignet hat. Es zeigten sich in allen drei Messungen keine signifikanten Ergebnisse. Dies kann ein Hinweis dafür sein, dass dieses subjektive Messinstrument für ein ärztliches Rating ergänzt bzw. modifiziert werden sollte. Dies wird unterstützt durch die Tatsache, dass demgegenüber die Einschätzung der Eltern und die Wheezingphasenrate signifikante Prädiktoren der Hustenereignisse darstellten und zusammen über 50 % der Varianz erklären konnten.

## 5 Schlussfolgerungen

In dieser Doktorarbeit konnte der Verlauf der nächtlichen Symptomatik der akuten Bronchitis analysiert werden. Die Charakteristik und Dynamik des Hustens und *Wheezings* konnten mithilfe des LEOSound gut beschrieben werden. In der Kombination mit den verwendeten Fragebögen bestand die Möglichkeit, den subjektiv beschriebenen Krankheitsstatus mithilfe der objektiven Messmethode des LEOSound zu verifizieren. Mit der hohen Korrelation zwischen objektiven und subjektiven Messmethoden konnte weiterhin gezeigt werden, dass die Eltern der teilnehmenden Kinder die Symptome ihrer Kinder gut einschätzen konnten und dass diese elterliche Einschätzung des Hustens (Hustenscore) als Prädiktor dem *Bronchitis Severity Score* überlegen war.

### Limitationen und Durchführbarkeit

Zu Beginn der Auswahl der Studienzentren wurden fünf Zentren für die Durchführung der Studie in Betracht gezogen. Die Verfügbarkeit der Patientenpopulation stellte sich allerdings in einigen dieser Zentren nicht als ideal dar. Am Beispiel der involvierten Universitätsklinik Gießen und Marburg zeigten sich viele schwerwiegende Krankheiten und nur wenige akute Bronchitiden. Weiterhin hatten diese wenigen Patienten mit akuter Bronchitis oft schwere Komorbiditäten.

Auch die an der Studie partizipierende Kinderklinik St. Hedwig in Regensburg hatte keine ideale Verfügbarkeit der Patientenpopulation im Erhebungszeitraum. Limitierend waren hier viele chronische Vorerkrankungen der Patienten oder eine dauerhafte medikamentöse Therapie, weshalb die Aufnahme in die Studie gemäß den Ausschlusskriterien nicht erfolgen konnte. Weiterhin limitierend war, dass im Erhebungszeitraum sehr viele Patienten im ersten Lebensjahr von einer akuten Bronchitis betroffen waren und daher ebenso nicht die Einschlusskriterien erfüllten.

Außerdem zeigte sich, dass die meisten Studieneinschlüsse, wie für Erkältungskrankheiten typisch, saisonal gehäuft auftraten. So konnten in den Wintermonaten sehr viel mehr Patienten rekrutiert werden als in den Sommermonaten.

Der überwiegende Teil der in die Studie eingeschlossenen Kinder tolerierte die durchgeführten Messungen. Es erwies sich als vorteilhaft, die Erziehungsberechtigten bei dem Anlegen des LEOSound zu unterstützen, um eine hohe Qualität der Daten zu erhalten. Der Hustenmonitor war grundsätzlich für die Eltern einfach zu handhaben,

da er überall einsetzbar war und die Nächte bereits vorprogrammiert waren. Eine beigelegte Anleitung sowie eine gute Einweisung der Eltern in die Handhabung des Gerätes erleichterten das Anlegen des Gerätes zusätzlich.

Das Ausfüllen der Fragebögen empfanden die Erziehungsberechtigten als zeitaufwändig. Weiterhin gab es bei einigen Erziehungsberechtigten eine große sprachliche Barriere, sodass es sich als vorteilhaft herausgestellt hat, diesen Eltern beim Ausfüllen der Fragebögen zur Seite zu stehen und bei Verständnisschwierigkeiten zu unterstützen.

Der LEOSound wurde weitestgehend gut toleriert. Bei den jüngsten Patienten war die Akzeptanz des LEOSound abhängig von der Erkrankungsschwere sowie von der Sicherheit der Eltern im Umgang mit dem Gerät. Bei Kindern unter drei Jahren brachen die Erziehungsberechtigten bei Verschlechterung des Gesundheitszustandes oder Ausbleiben einer schnellen Besserung der Gesundheit ihres Kindes vermehrt die Messung nach der ersten Nacht ab. Der LEOSound wurde insgesamt gesehen sehr gut von Kindern ab 1,5 Jahren über alle Messnächte hinweg toleriert, was sich auch an der geringen Dropout-Rate innerhalb des Erhebungszeitraums zeigt. Umso älter die Patienten waren, desto höher war die Compliance der Erziehungsberechtigten und des Kindes zur Teilnahme an der gesamten Studienzeit. Hier bestand der Vorteil, dass die Erziehungsberechtigten den älteren Kindern besser erklären konnten, warum eine Teilnahme an der Studie erfolgt.

Betrachtet man die Dropouts des Studienzentrums Regensburg, so spielte neben dem Gesundheitszustand des Kindes vor allem das Tracheamikrofon eine entscheidende Rolle für die Akzeptanz sowie Durchführbarkeit der Messung. Von den drei verwendeten Mikrofonen wurde dieses vergleichsweise oft schlecht toleriert. Gerade die kleineren Kinder empfanden das Mikrofon als störend. Zudem war es besser mit den Händen erreichbar als die anderen Mikrofone. Dies führte eher dazu, dass die kleineren Kinder vor allem dieses Mikrofon versuchten zu entfernen. Teilweise haben die Eltern das blaue Mikrofon in der Nacht entfernt, sodass die Kinder besser schlafen konnten. Dies war allerdings mit einer schlechteren Qualität der gewonnenen Daten der Lungengeräusche assoziiert, was teilweise zu einem Dropout nach Sichtung der Daten führte.

## Ausblick

Der Literatur kann entnommen werden, dass die Diagnose einer akuten Bronchitis nach klinischen Kriterien erfolgt (16,25). Bisher gab es keine Möglichkeit, Husten- und Wheezingereignisse zu objektivieren. Allein die Befragung der Patienten oder das Zählen von Ereignissen konnten als Anhalt für die Schwere der Erkrankung herangezogen werden. Nächtliche Symptome konnten so jedoch nicht objektiv erhoben werden.

Bisherige subjektive Methoden wie Hustentagebücher könnten außerdem ungenaue Ergebnisse liefern. Die subjektive Erhebung der nächtlichen Symptome von Kindern, durch die Befragung dieser sowie der Eltern getrennt voneinander, zeigt Unterschiede in der Wahrnehmung der Symptome auf (74). Umso wichtiger ist eine objektive Erhebung der Symptome von Kindern mit respiratorischen Erkrankungen allgemein, aber speziell auf diese Arbeit bezogen bei akuter Bronchitis.

Die hohe Korrelation der subjektiven Fragebögen und des untersucherabhängigen BSS mit den objektiven Daten des LEOSound spricht für eine hohe Validität und hohe Plausibilität der Messungen. Betrachtet man den BSS, so hat sich im Rahmen der Regressionsanalyse ergeben, dass dieser Score als Marker der Vorhersage der objektiv gemessenen Hustenereignisse nicht geeignet war. Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl und der noch fehlenden Hinweise in der aktuellen Literatur sollte dieser Befund in einer größeren Studie erneut überprüft werden. Weiterhin sollten andere mögliche prädiktive Marker überprüft werden.

Weiterhin konnte diese Untersuchung aufzeigen, dass das *Wheezing* ein wichtiges Symptom bei einer akuten Bronchitis mit einem BSS von mindestens 5 Punkten ist und durchaus mit dieser Skala korreliert. 29 von 36 Patienten wiesen im Untersuchungszeitraum *Wheezing* auf. Es bleibt zu überlegen, *Wheezing* als weiteren Punkt in einen revidierten BSS aufzunehmen, da Obstruktionsprozesse im Rahmen der akuten Bronchitis bei Kindern durchaus eine wichtige Rolle spielen. Erste Hinweise darauf konnten bereits in der durchgeführten linearen Regression der ersten Messnacht gefunden werden. Hier konnten mithilfe der Parameter Wheezingphasenrate sowie Hustenscore über 50 % der Varianz aufgeklärt werden.

Für zukünftige Studien wäre es sinnvoll, auch andere pädiatrische Fachbereiche wie beispielsweise Kinderchirurgien zum Patienteneinschluss in Erwägungen zu ziehen,

da hier die gewünschte Patientenpopulation ohne chronische Vorerkrankungen der Atemwege eher greifbar ist. Die Einschlusskriterien würden sich dadurch erweitern und die ökologische Validität der Untersuchungsergebnisse im Sinne einer deutlicheren Abbildung der klinischen Realität erhöhen. Hierbei wäre jedoch eine ausreichende Validität der Messung sicherzustellen (z.B. valide Messung von *Wheezing* bei komorbidem Patienten z.B. mit Thoraxdeformitäten).

Entgegen der oben diskutierten Option einer Erweiterung der Einschlusskriterien ist auch ein Vorgehen mit einer stärkeren Homogenisierung des Patientengutes denkbar. Gerade hinsichtlich der Medikamente waren die teilnehmenden Patienten sehr unterschiedlich versorgt. Man könnte in einer zukünftigen Untersuchung die Studienteilnehmer anhand relevanter konfundierender Variablen dichotomisieren, z.B. hinsichtlich der Medikamenteneinnahme zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses.

Das Altersmittel der Patienten, die die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet haben, lag bei 3,4 Jahren. Dabei war ein Junge acht Jahre alt und die anderen Kinder unter drei Jahre alt. Da sich die meisten „Dropouts“ demnach in dem jüngsten Alterskollektiv der Teilnehmer befanden, könnte für Folgestudien eine Anhebung des Einschlussalters ratsam sein. Zukünftig sollte auch überlegt werden, wie die Compliance auch bei Patienten unter zwei Jahren erhöht werden könnte. Da die subjektive Messung Ungenauigkeiten aufzeigt und bei kleineren Kindern eine Lungenfunktionstestung nicht möglich ist, wäre es gerade hier von großem Interesse, die objektiven Messungen für diese Gruppe zur zusätzlichen Informationsgewinnung heranzuziehen.

Hinsichtlich der Sprachbarriere wäre es für zukünftige Untersuchungen für eine Verbesserung der Durchführbarkeit empfehlenswert, die Fragebögen sowie die Anleitung des LEOSound und die Studienanleitung in mehreren Sprachen anzubieten.

Die Möglichkeit, Lungengeräusche objektiv zu analysieren, könnte außerdem in Zukunft im klinischen Alltag eine größere Einbindung finden. Gerade bei der akuten Bronchitis im pädiatrischen Bereich können Informationen oft nur über die Eltern generiert werden. Gerade wenn die Kinder zu klein für andere diagnostische Verfahren wie zum Beispiel eine Lungenfunktionstestung sind, kann die Nutzung eines Hustenmonitors wie den LEOSound diese diagnostische Lücke schließen. Die Lungengeräuschanalyse bietet neben den bisherigen subjektiven

Untersuchungsmethoden und dem klinischen Bild die Möglichkeit der zusätzlichen Informationsgewinnung. Dies wiederum kann Einfluss auf das therapeutische Vorgehen haben.

## 6 Literatur

1. Smith SM, Fahey T, Smucny J, Becker LA. Antibiotics for acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 3. Report No.: CD000245. doi: 10.1002/14651858.CD000245.pub3.
2. Cutrera R, Baraldi E, Indinnimeo L, Miraglia Del Giudice M, Piacentini G, Scaglione F, et al. Management of acute respiratory diseases in the pediatric population: the role of oral corticosteroids. *Ital J Pediatr.* 2017; 43:31. doi10.1186/13052-017-0348-x.
3. Munyard P, Bush A. How much coughing is normal? *Arch Dis Child.* 1996;74(6):531–4.
4. Centre for Clinical Practice. Respiratory Tract Infections - Antibiotic Prescribing. Prescribing of Antibiotics for Self-Limiting Respiratory Tract Infections in Adults and Children in Primary Care [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2008 [zitiert 29. Mai 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53632/>.
5. Ghosh R, Rossner P, Honkova K, Dostal M, Sram RJ, Hertz-Picciotto I. Air pollution and childhood bronchitis: Interaction with xenobiotic, immune regulatory and DNA repair genes. *Environ Int.* 2016;87:94–100.
6. Schwerk N. Bronchitis. In: Griesse M, Nicolai T, Hrsg. *Praktische Pneumologie in der Pädiatrie - Therapie.* 1. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. doi:10.1055/b-002-57163.
7. Hirai K, Tabata H, Hirayama M, Kobayashi T, Oh Y, Mochizuki H. A new method for objectively evaluating childhood nocturnal cough: Cough Monitoring in Children. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(5):460–8.
8. Shadkam MN, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. A comparison of the effect of honey, dextromethorphan, and diphenhydramine on nightly cough and sleep quality in children and their parents. *J Altern Complement Med.* 2010;16(7):787–93.
9. Murata A, Ohta N, Shibuya A, Ono H, Kudoh S. New Non-invasive Automatic Cough Counting Program Based on 6 Types of Classified Cough Sounds. *Intern Med.* 2006;45(6):391–7.
10. Thompson M, Vodicka TA, Blair PS, Buckley DI, Heneghan C, Hay AD. Duration of symptoms of respiratory tract infections in children: systematic review. *BMJ*

- [Internet]; 2013 [zitiert 3. Mai 2017]. Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3898587/>.
11. Fleming DM, Elliot AJ. The management of acute bronchitis in children. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8(4):415–26.
  12. Kinkade S, Long NA. Acute Bronchitis. *Am Fam Physician*. 2016;94(7):560–5.
  13. Becker LA, Hom J, Villasis-Keever M, van der Wouden JC. Beta2-agonists for acute cough or a clinical diagnosis of acute bronchitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015, Issue 9. Report No.: CD001726. doi: 10.1002/14651858.CD001726.pub5.
  14. Forster J, Freihorst J, Liese JG, Nicolai T, Resch B. Bronchitis und Bronchiolitis. In: Berner R, Bialek R, Forster J, Härtel C, Heininger U, Huppertz H-I, u. a., Hrsg. *DGPI Handbuch*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-006-160379.
  15. designua. Bronchitis [Internet]. 2017. Verfügbar unter: [https://stock.adobe.com/de/search/images?load\\_type=search&is\\_recent\\_search=&k=bronchitits&native\\_visual\\_search=&similar\\_content\\_id=&asset\\_id=121814192](https://stock.adobe.com/de/search/images?load_type=search&is_recent_search=&k=bronchitits&native_visual_search=&similar_content_id=&asset_id=121814192).
  16. Behrens R. Stellenwert des Bronchitis Severity Score (BSS) für einen standardisierten Einsatz in klinischen Studien. *Ars Medici*. 2014:58.
  17. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale VersorgungsLeitlinie Asthma – Langfassung, 3. Auflage. Version 1. 2018. doi: 10.6101/AZQ/000400.
  18. Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, Deutschen Atemwegsliga. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. AWMF online [Internet]. 2017 [zitiert 29. Januar 2019]. Verfügbar unter: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/020-009.html>.
  19. Forster J, Freihorst J, Liese JG, Resch B. Akute Bronchitis. In: Berner R, Bialek R, Borte M, Forster J, Heininger U, Liese JG, u. a., Hrsg. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2013. doi:10.1055/b-002-57156.
  20. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T. Atemwegserkrankungen. In: Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T, Hrsg. *Pneumologie*. 2., aktualisierte und erweiterte Auflage. Stuttgart: Thieme; 2014. doi:10.1055/b-002-101339.

21. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, Simoes EAF, Madhi SA, Gessner BD, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017;390(10098):946–58.
22. Grasemann H, Ratjen F. Spezielle pneumologische Krankheitsbilder. In: Gortner L, Meyer S, Sitzmann FC, Hrsg. *Duale Reihe Pädiatrie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2012. doi:10.1055/b-002-35702.
23. Kardos P, Lehrl S, Kamin W, Matthys H. Assessment of the Effect of Pharmacotherapy in Common Cold/Acute Bronchitis – the Bronchitis Severity Scale (BSS). *Pneumologie*. 2014;68(08):542–6.
24. Paul IM, Beiler JS, Vallati JR, Duda LM, King TS. Placebo Effect in the Treatment of Acute Cough in Infants and Toddlers: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2014;168(12):1107–13.
25. Matthys H, Kamin W. Positioning of the Bronchitis Severity Score (BSS) for standardised use in clinical studies. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(10):1383–90.
26. Haidvogel M, Heger M. Treatment effect and safety of EPs 7630-solution in acute bronchitis in childhood: report of a multicentre observational study. *Phytomedicine*. 2007;14 Suppl 6:60–4.
27. Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet*. 2008;371(9621):1364–74.
28. Swarnkar V, Abeyratne UR, Chang AB, Amrulloh YA, Setyati A, Triasih R. Automatic Identification of Wet and Dry Cough in Pediatric Patients with Respiratory Diseases. *Ann Biomed Eng*. 2013;41(5):1016–28.
29. Grasemann H, Ratjen F. Leitsymptom Husten. In: Gortner L, Meyer S, Herausgeber. *Duale Reihe Pädiatrie*. 5., vollständig überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. doi:10.1055/b-005-145246.
30. Turner RD, Bothamley GH. How to count coughs? Counting by ear, the effect of visual data and the evaluation of an automated cough monitor. *Respir Med*. 2014;108(12):1808–15.
31. Barry SJ, Dane AD, Morice AH, Walmsley AD. The automatic recognition and counting of cough. *Cough*. 2006;2:8.
32. Zacharasiewicz A, Eber E, Riedler J, Frischer T. Evaluation und Therapie des chronischen Hustens bei Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2015;163(3):248–56.
33. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics:

- ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2006;129(1):260-283.
34. Kardos P, Dinh Q, Fuchs K-H, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, et al. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. *Pneumologie*. 2019;73(03):143–80.
  35. Schmit KM, Coeytaux RR, Goode AP, McCrory DC, Yancy Jr WS, Kemper AR, et al. Evaluating Cough Assessment Tools: A Systematic Review. *Chest*. 2013;144(6):1819–26.
  36. Koehler U, Brandenburg U, Weissflog A, Sohrabi K, Groß V. LEOSound – Ein innovatives Verfahren zum akustischen Langzeit-Monitoring von asthmatischen Symptomen (Wheezing und Husten) bei Kindern und Erwachsenen. *Pneumologie*. 2014;68(04):277–81.
  37. Koehler U, Hildebrandt O, Walliczek-Dworschak U, Nikolaizik W, Weissflog A, Urban C, et al. Chronischer Husten – Neue diagnostische Perspektiven? *DMW*. 2017;142(01):47–53.
  38. Biring SS, Kavanagh J, Lai K, Chang AB. Adult and paediatric cough guidelines: Ready for an overhaul? *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:137–44.
  39. Biring SS, Spinou A. How best to measure cough clinically. *Curr Opin Pharmacol*. 2015;22:37–40.
  40. Woolf CR, Rosenberg A. Objective Assessment of Cough Suppressants under Clinical Conditions Using a Tape Recorder System. *Thorax*. 1964;19(2):125–30.
  41. Lee KK, Biring SS. Cough and sleep. *Lung*. 2010;188 Suppl 1:91-94.
  42. Koehler U, Hildebrandt O, Walliczek U, Höhle L, Weissflog A, Heselhaus J, et al. Was ist für die Diagnostik und Therapieverlaufskontrolle von chronischem Husten wichtig? *Pneumologie*. 2015;69(10):588–94.
  43. Hirai K, Enseki M, Tabata H, Nukaga M, Matsuda S, Kato M, et al. Objective measurement of frequency and pattern of nocturnal cough in children with asthma exacerbation. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;117(2):169–74.
  44. Horner CC, Mauger D, Strunk RC, Graber NJ, Lemanske RF, Sorkness CA, et al. Most Nocturnal Asthma Symptoms Occur Outside of Exacerbations and Associate with Morbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128(5):977-82.
  45. Falconer A, Oldman C, Helms P. Poor agreement between reported and recorded nocturnal cough in asthma. *Pediatr Pulmonol*. 1993;15(4):209–11.

46. Ninan TK, Macdonald L, Russell G. Persistent nocturnal cough in childhood: a population based study. *Arch Dis Child*. 1995;73(5):403–7.
47. Birring SS, Fleming T, Matos S, Raj AA, Evans DH, Pavord ID. The Leicester Cough Monitor: preliminary validation of an automated cough detection system in chronic cough. *Eur Resp J*. 2008;31(5):1013–8.
48. Nikolaizik W. Erste Erfahrungen mit dem LeoSound®-Monitor. „Langzeitstethoskop“ bei Kindern und Jugendlichen mit Atemwegserkrankungen. *Schlaf*. 2016;5:1-4.
49. Desager KN, Nelen V, Weyler JJJ, De Backer WA. Sleep disturbance and daytime symptoms in wheezing school-aged children. *J Sleep Res*. 2005;14(1):77–82.
50. Chugh IM, Khanna P, Shah A. Nocturnal symptoms and sleep disturbances in clinically stable asthmatic children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2006;24(2–3):135–42.
51. Janson C, Gislason T, Boman G, Hetta J, Roos B-E. Sleep disturbances in patients with asthma. *Respiratory Medicine*. 1990;84(1):37–42.
52. Ginsberg D. An Unidentified Monster in the Bed – Assessing Nocturnal Asthma in Children. *McGill J Med*. 2009;12(1):31–8.
53. Koehler U, Hildebrandt O, Kerzel S, Urban C, Hoehle L, Weissflog A, et al. Atemgeräusche und Atem-Nebengeräusche. *Pneumologie*. 2016;70(06):397–404.
54. Sarkar M, Madabhavi I, Niranjana N, Dogra M. Auscultation of the respiratory system. *Ann Thorac Med*. 2015;10(3):158–68.
55. Gross V, Reinke C, Dette F, Koehler U. Giemen bei Ruheatmung als Zeichen bronchialer Obstruktion. *Pneumologie*. 2009;63(01):6–9.
56. Gross V, Reinke C, Dette F, Koch R, Vasilescu D, Penzel T, et al. Mobile nocturnal long-term monitoring of wheezing and cough. *Biomed Tech*. 2007;52(1):73–6.
57. Bohadana A, Izbicki G, Kraman SS. Fundamentals of Lung Auscultation. *New Engl J of Med*. 2014;370(8):744–51.
58. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, et al. International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest*. 1987;92(2):342–5.
59. Riedler J. Asthma und kindliches Giemen. *J Pneumolog*. 2016;4(1):20–4.
60. Prodhon P, Dela Rosa RS, Shubina M, Haver KE, Matthews BD, Buck S, et al. Wheeze detection in the pediatric intensive care unit: comparison among

- physician, nurses, respiratory therapists, and a computerized respiratory sound monitor. *Respir Care*. 2008;53(10):1304–9.
61. Fischer HS, Puder LC, Wilitzki S, Usemann J, Bühner C, Godfrey S, et al. Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants. *Pediatr Pulmonol*. 2016;51(4):402–10.
  62. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Resp J*. 2008;32(4):1096–110.
  63. Elphick H, Sherlock P, Foxall G, Simpson E, Shiell N, Primhak R, et al. Survey of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):35–9.
  64. Brand PLP, Caudri D, Eber E, Gaillard EA, Garcia-Marcos L, Hedlin G, et al. Classification and pharmacological treatment of preschool wheezing: changes since 2008. *Eur Resp J*. 2014;43(4):1172–7.
  65. Cane R, Ranganathan S, McKenzie S. What do parents of wheezy children understand by „wheeze“? *Arch Dis Child*. 2000;82(4):327–32.
  66. Riedler J. Dyspnoe und Tachypnoe. *Pädiatrische Pneumologie*. 2013;867–73.
  67. Turner-Warwick M. Epidemiology of nocturnal asthma. *Am J Med*. 1988;85(1 Suppl 2):6–8.
  68. Bentur, L., Beck, R., Shinawi, M., Naveh, T., Gavriely, N. Wheeze monitoring in children for assessment of nocturnal asthma and response to therapy. *Eur Respir J*. 2003;21:621-6.
  69. Eising JB, Uiterwaal CSPM, van der Ent CK. Nocturnal Wheeze Measurement in Preschool Children. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49(3):257–62.
  70. Birring S, Prudon B, Carr A, Singh S, Morgan M, Pavord I. Development of a symptom specific health status measure for patients with chronic cough: Leicester Cough Questionnaire (LCQ). *Thorax*. 2003;58(4):339–43.
  71. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of life and psychosocial aspects of cough. *Lung*. 2008;186 Suppl 1:55-58.
  72. Fagnano M, Bayer AL, Isensee CA, Hernandez T, Halterman JS. Nocturnal Asthma Symptoms and Poor Sleep Quality among Urban School Children with Asthma. *Acad Pediatr*. 2011;11(6):493–9.
  73. Diette GB, Markson L, Skinner EA, Nguyen TTH, Algatt-Bergstrom P, Wu AW. Nocturnal Asthma in Children Affects School Attendance, School Performance, and Parents' Work Attendance. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2000;154(9):923–8.

74. Chang AB, Newman RG, Carlin JB, Phelan PD, Robertson CF. Subjective scoring of cough in children: parent-completed vs child-completed diary cards vs an objective method. *Eur Resp J.* 1. 1998;11(2):462–6.
75. Morice AH, Fontana GA, Belvisi MG, Birring SS, Chung KF, Dicipinigaitis PV, et al. ERS guidelines on the assessment of cough. *Eur Resp J.* 2007;29(6):1256–76.
76. Smith JA, Earis JE, Woodcock AA. Establishing a gold standard for manual cough counting: video versus digital audio recordings. *Cough.* 2006;2:6.
77. Lehl S, Kardos P, Matthys H, Kamin W. Validation of a Clinical Instrument for Measuring the Severity of Acute Bronchitis in Children – The BSS-ped. *Open Respir Med J.* 2018;12:50–66.
78. Kamin W, Ilyenko LI, Malek FA, Kieser M. Treatment of acute bronchitis with EPs 7630: Randomized, controlled trial in children and adolescents. *Pediatr Int.* 2012;54(2):219–26.
79. Kamin W, Maydannik V, Malek FA, Kieser M. Efficacy and tolerability of EPs 7630 in children and adolescents with acute bronchitis - a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial with a herbal drug preparation from *Pelargonium sidoides* roots. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2010;48(3):184–91.
80. Anderson-James S, Newcombe PA, Marchant JM, O’Grady K-AF, Acworth JP, Stone DG, et al. An acute cough-specific quality-of-life questionnaire for children: Development and validation. *J of Allergy Clin Immunol.* 2015;135(5):1179-1185.
81. Gross V, Scholtes M, Soharabi K, Weissflog A, Nikolaizik W, Koehler U. Validation of the LEOSound®-monitor for standardized detection of cough and wheezing in children. *Worldsleep 2015-7<sup>th</sup> world congress of the world sleep federation.* Istanbul, TR. Abstract book, no 468:143.
82. Koehler U, Hildebrandt O, Fischer P, Gross V, Sohrabi K, Timmesfeld N, et al. Time course of nocturnal cough and wheezing in children with acute bronchitis monitored by lung sound analysis. *Eur J Pediatr.* 2019.

# 7 Anhang

## 7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleich gesunder und erkrankter Bronchien. ....	7
Abbildung 2: Vergleich produktiver und nicht produktiver Husten. ....	12
Abbildung 3: Vergleich der Hustenzählungen. ....	16
Abbildung 4: Turbulente und laminare Strömung. ....	19
Abbildung 5: Vergleich normales Atemgeräusch (links) und <i>Wheezing</i> (rechts).....	21
Abbildung 6: Nächtliches <i>Wheezing</i> bei Patienten mit Asthma bronchiale. ....	23
Abbildung 7: Schlafstadien bei nächtlichem <i>Wheezing</i> . ....	24
Abbildung 8: Zeitlicher Ablauf der Studienteilnahme jedes Patienten. ....	34
Abbildung 9: Der LEOSound (eigenes Foto). ....	41
Abbildung 10: Anlage des LEOSound. ....	42
Abbildung 11: Anlegen des LEOSound beim Kind. ....	42
Abbildung 12: Benutzeroberfläche des LEOSound-Analyzer. ....	43
Abbildung 13: Hustenereignisse im LEOSound-Analyzer. ....	44
Abbildung 14: <i>Wheezing</i> ereignisse im LEOSound-Analyzer.....	45
Abbildung 15: Nächtliche Hustenepochen.....	50
Abbildung 16: <i>Wheezing</i> phasenraten im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. ....	52
Abbildung 17: Nächtliche kumulative <i>Wheezing</i> zeit. ....	53
Abbildung 18: Hustenscore in Punkten im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. ....	55
Abbildung 19: Korrelation Hustenepochen Nacht 1 mit dem Hustenscore Nacht 1. .	57
Abbildung 20: Korrelation Hustenepochen Nacht 5 mit dem Hustenscore Nacht 5. .	57
Abbildung 21: Korrelation Hustenepochen Nacht 9 mit dem Hustenscore Nacht 9. .	58
Abbildung 22: Korrelation Hustenepochen gesamt der drei Messnächte mit dem gesamten Hustenscore. ....	58
Abbildung 23: <i>Bronchitis Severity Score</i> im Messverlauf über die einzelnen Messnächte. ....	60
Abbildung 24: <i>Bronchitis Severity Score</i> der letzten beiden Messnächte. ....	61
Abbildung 25: Korrelation des <i>Bronchitis Severity Scores</i> gesamt Nacht 1 mit den Hustenepochen der ersten Messnacht.....	63

Abbildung 26: Korrelation des <i>Bronchitis Severity Scores</i> gesamt Nacht 5 mit den gesamten Hustenepochen der zweiten Messnacht (Nacht 5).....	63
Abbildung 27: Korrelation des <i>Bronchitis Severity Scores</i> gesamt mit den gesamten Hustenepochen der dritten Messnacht (Nacht 9).....	64
Abbildung 28: Korrelation des <i>Bronchitis Severity Scores</i> gesamt der drei Messungen mit den gesamten Hustenepochen der Nächte.....	64
Abbildung 29: Korrelation des <i>Bronchitis Severity Scores</i> gesamt der drei Messungen mit den gesamten Wheezingraten der Nächte.....	66

Alle hier nicht eigens nachgewiesenen Abbildungen stammen vom Autor.

## 7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen und Trigger der akuten Bronchitis. ....	9
Tabelle 2: normale und pathologische Atemgeräusche. ....	18
Tabelle 3: Atemnebengeräusche.....	19
Tabelle 4: Einfluss von Husten auf die Lebensqualität.....	25
Tabelle 5: Übersicht über die teilnehmenden Studienzentren.....	32
Tabelle 6: Übersicht über alle verwendeten Dokumente.....	35
Tabelle 7: <i>Case Report Form</i> . ....	39
Tabelle 8: Anthropometrische Daten. ....	47
Tabelle 9: Medikationsdaten.....	48
Tabelle 10: Teilnehmerverteilung auf die Studienzentren. ....	48
Tabelle 11: Hustenepochen für alle Messnächte. ....	49
Tabelle 12: Wheezingphasenrate in Prozent der jeweiligen Messnächte. ....	51
Tabelle 13: Mediane und Quartile des Hustenscores.....	54
Tabelle 14: Zusammenhang von Hustenepochen und Hustenscore.....	56
Tabelle 15: Mediane und Quartile des <i>Bronchitis Severity Scores</i> (BSS). ....	59
Tabelle 16: Veränderung des <i>Bronchitis Severity Scores</i> . ....	60
Tabelle 17: Korrelation von Husten und <i>Bronchitis Severity Score</i> . ....	62
Tabelle 18: Zusammenhang von Wheezingphasenrate und <i>Bronchitis Severity Score</i> (BSS). ....	65
Tabelle 19: Lineare Regression Nacht 1. ....	67
Tabelle 20: Lineare Regression Nacht 5. ....	68
Tabelle 21: Lineare Regression Nacht 9. ....	69
Tabelle 22: Übersicht über die erhobenen Daten aller Studienzentren.....	90

## 7.3 Datenübersicht

Tabelle 22: Übersicht über die erhobenen Daten aller Studienzentren.

Pat.-ID	Alter [in Jahren]	Geschlecht	Größe [cm]	Größe [z-Score]	Gewicht [kg]	Gewicht [z-Score]	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	BMI [z-Score]	O2-Gabe	Antibiotika	Röntgen-Thorax	BSS Tag 1	BSS Tag 6	BSS Tag 10
0301	5	m	115	-0,26	21	0,07	15,9	0,31	yes	no	yes	5	2	0
0303	3	f	92	-0,69	16	0,87	18,9	1,71	yes	no	no	9	4	0
0305	4	m	109	0,26	19	0,39	16,0	0,4	yes	no	yes	11	4	0
0307	1	m	89	0,83	13	0,56	16,4	0,13	no	no	yes	7	6	5
0310	1	m	88	1,77	12	0,47	15,5	-0,79	yes	no	yes	11	3	3
0313	4	f	114	0,7	20	0,43	15,4	0,05	yes	yes	yes	12	6	2
0314	1	f	84	0,32	11	-0,12	15,6	-0,4	no	no	yes	11	4	4
0315	7	f	117	-1,64	23	-0,65	16,8	0,34	yes	no	yes	7	3	0
0316	5	f	117	1,04	21	0,59	15,3	-0,02	no	no	yes	7	3	2
0317	3	f	107	2,16	15	0,23	13,1	-1,69	no	no	yes	11	2	0
0318	2	f	101	1,72	16	1,15	15,7	0,22	yes	no	yes	11	5	3
0319	3	m	99	0,41	15	-0,1	15,3	-0,63	no	no	no	9	2	0
0321	5	m	110	-0,6	18	-0,85	14,9	-0,68	yes	no	yes	12	3	1
0322	5	m	105	-1,49	17	-0,92	15,4	0,14	no	no	yes	9	2	0
0323	5	f	102	-2,51	15	-2,33	14,4	-0,79	yes	no	no	12	4	0
0324	3	m	96	-0,2	13	-0,63	14,1	-0,92	no	no	no	8	2	0
0325	2	f	94	-0,18	12	-1,37	13,6	-2	yes	no	yes	12	4	0
0215	6	m	115	-0,69	20	-0,58	15,1	-0,24	no	no	no	2	2	1
0216	3	f	98	0,16	15	0,18	15,6	0,08	no	no	no	2	2	1
0217	3	m	107	1,33	19	1,31	16,6	0,74	no	no	no	2	3	1
0219	6	m	120	-0,7	22	-0,54	15,3	-0,2	no	no	no			
0222	4	f	104	0,15	17	0,29	15,7	0,24	no	no	no	4	3	1
0401	2	f	91	-0,13	15	1,06	18,1	1,57	no	no	no	5	8	7
0402	3	f	99	-0,78	15	-0,75	15,3	-0,4	no	no	no	5	6	2
0403	5	f	117	1,2	22	0,96	16,1	0,47	no	no	no	5	3	1
0404	4	f	107	-0,06	19	0,63	16,6	0,94	no	no	no	10	2	3
0405	2	m	95	0,55	15	0,98	16,6	0,85	no	no	no	9	6	3
0406	9	m	137	-0,14	33	0,33	17,6	0,52	no	no	no	8	4	1
0407	5	m	116	-0,42	21	-0,24	15,6	-0,02	yes	yes	no	6	11	4
0408	6	m	116	-1,29	21	-0,76	15,6	0,13	no	no	no	7	7	2
0409	3	m	98	-0,31	15	-0,57	15,6	0,07	no	no	no	7	3	1
0410	8	f	135	0,93	39	1,83	21,4	1,87	no	no	no	6	0	0
0411	7	f	133	1,03	27	0,18	15,3	-0,5	no	no	no	6	2	1
0412	6	m	111	-1,91	18	-1,73	14,6	-0,63	no	no	no	5	2	6
0413	4	f	109	0,21	17	-0,35	14,3	-0,72	no	no	no	5	3	0
0414	5	f	109	-1,44	15	-2,64	12,6	-2,54	no	no	no	6	3	0

## 7.4 Bronchitis Severity Score

### Erhebungsbogen:

### Bronchitis Severity Score (BSS)

Nächtliche Lungengeräuschanalyse bei Kindern mit akuter Bronchitis  
 Dieser Erhebungsbogen dient der Erfassung der Symptomausprägung bei akuter Bronchitis. Sie ist vom Studienarzt am Tag des Patienteneinschlusses und nach der zweiten und dritten Messnacht auszufüllen. (**Bitte in jeder Zeile nur ein Attribut ankreuzen! Vom Arzt auszufüllen!**)

Patienten ID: \_\_\_\_\_

### Tag 1:

	Nicht vorhanden (0)	Leicht (1)	Moderat (2)	Schwer (3)	Sehr schwer (4)
Husten:					
Schleimproduktion:					
Brustschmerz:					
Rasselgeräusche:					
Dyspnoe:					

Gesamtscore Tag 1 : \_\_\_\_\_

### Tag 6:

	Nicht vorhanden (0)	Leicht (1)	Moderat (2)	Schwer (3)	Sehr schwer (4)
Husten:					
Schleimproduktion:					
Brustschmerz:					
Rasselgeräusche:					
Dyspnoe:					

Gesamtscore Tag 6 : \_\_\_\_\_

**Vergleich des Hustens Tag 1 vs. Tag 6**

Wie hat sich der Husten des Kindes im Vergleich zum ersten Tag verbessert/verschlechtert?

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Stark verschlechtert				unverändert				Stark verbessert						

**Tag 10:**

	Nicht vorhanden (0)	Leicht (1)	Moderat (2)	Schwer (3)	Sehr schwer (4)
<b>Husten:</b>					
<b>Schleimproduktion:</b>					
<b>Brustschmerz:</b>					
<b>Rasselgeräusche:</b>					
<b>Dyspnoe:</b>					

Gesamtscore Tag 10 : \_\_\_\_\_

**Vergleich des Hustens Tag 1 vs. Tag 10**

Wie hat sich der Husten des Kindes im Vergleich zum ersten Tag verbessert/verschlechtert?

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Stark verschlechtert				unverändert				Stark verbessert						

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

## 7.5 Hustenspezifischer Fragebogen zur Lebensqualität

Studien-ID: \_\_\_\_\_ Name: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_ Tag: \_\_\_\_\_

### FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT DER ELTERN

**Art des Hustens:** Verschleimt / Trocken / Veränderlich (Nichtzutreffendes streichen)

Die folgenden Punkte beziehen sich auf die Art und Weise, wie Eltern möglicherweise auf den akuten Husten ihres Kindes reagieren. Bitte beantworten Sie alle Fragen, indem Sie das Kästchen markieren, das Ihren eigenen Gedanken, Gefühlen und Ihrem Verhalten in Bezug auf den Husten Ihres Kindes am ehesten entspricht.

#### Wie oft während der letzten 24 Stunden:

	Die ganze Zeit	Die meiste Zeit	Ziemlich oft	Manchmal	Gelegentlich	So gut wie nie	Nie
1 Hat Ihnen Ihr Kind wegen seines Hustens leid getan?	<input type="checkbox"/>						
2 Wurden Sie nachts vom Husten Ihres Kindes geweckt?	<input type="checkbox"/>						
3 Fühlten Sie sich aufgrund des Hustens Ihres Kindes müde oder erschöpft?	<input type="checkbox"/>						
4 Fühlten Sie oder Ihre Familie sich durch den Husten Ihres Kindes gestört?	<input type="checkbox"/>						
5 Musste Ihre Familie Pläne wegen des Hustens Ihres Kindes ändern?	<input type="checkbox"/>						
6 Waren Sie aufgrund des Hustens Ihres Kindes verzweifelt?	<input type="checkbox"/>						

**Wie besorgt oder beunruhigt waren Sie während der letzten 24 Stunden:**

	Sehr, sehr besorgt/ beunruhigt	Sehr besorgt/ beunruhigt	Ziemlich besorgt/ beunruhigt	Etwas besorgt/ beunruhigt	Ein wenig besorgt/ beunruhigt	Kaum besorgt/ beunruhigt	Nicht besorgt/ beunruhigt
7 Darüber, dass sich der Husten Ihres Kindes verschlimmern könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 Über die Leistungsfähigkeit Ihres Kindes bei normalen Aktivitäten einschließlich Ernährung und Erziehung?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 Über die Ursache des Hustens Ihres Kindes?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 Darüber, dass der Husten Ihres Kindes auf eine schwerwiegendere Krankheit hinweisen könnte?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 Darüber, dass Ihr Kind nach dem Husten nicht in der Lage wäre, wieder Luft zu bekommen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 Darüber, dass der Husten Ihres Kindes eine lange Zeit andauert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 Über die Auswirkungen, die der Husten auf Ihr Kind hat?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 Darüber, dass Ihr Kind aufgrund des Hustens müde ist?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

--	--	--

15 Darüber, dass Ihr Kind aufgrund des Hustens schlecht schläft?

16 Darüber, ob Sie Ihr Kind aufgrund seines Hustens zu einem Arzt oder in die Notaufnahme bringen sollten?

**Gibt es sonst noch etwas, das Sie im Zusammenhang mit dem akuten Husten Ihres Kindes und den Auswirkungen auf Sie und das Leben Ihrer Familie anmerken möchten?**

---

---

**Vielen Dank für Ihre Teilnahme**

## 7.6 Patientenprotokoll

### Einschlaf-/Aufwachprotokoll

**Einschlafzeit      Aufwachzeit      Wachzeit während  
der Nachtruhe**

--	--	--

### Hustenprotokoll

	Gar nicht	Wenig	Mittel	Stark
<b>Wie häufig hat Ihr Kind in dieser Nacht gehustet?</b>				
<b>Wie ausgeprägt war der Husten?</b>				
<b>Wie stark hat der Husten den <u>Schlaf Ihres Kindes</u> gestört?</b>				
<b>Wie stark hat der Husten <u>Ihren Schlaf</u> gestört?</b>				

### Vergleich des Hustens zur 1. Messnacht

**Wie hat sich der Husten Ihres Kindes im Vergleich zur ersten Messnacht verbessert/verschlechtert?**

-7	-6	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2	+3	+4	+5	+6	+7
Stark verschlechtert				unverändert				Stark verbessert						

## 8 Danksagung

Meinem Doktorvater Privatdozent Dr. Sebastian Kerzel danke ich für die großartige Unterstützung in den vergangenen Jahren. Privatdozent Dr. Sebastian Kerzel stand mir stets mit Rat und Tat zur Seite und machte so ein rasches Voranschreiten der Doktorarbeit möglich.

Weiterhin danke ich der gesamten Arbeitsgruppe für die fachliche und organisatorische Unterstützung gerade auch im Hinblick auf auftretende technische Probleme. Ich danke der Arbeitsgruppe sowie dem Institut für medizinische Biometrie und Epidemiologie Marburg für die Durchführung und die Zurverfügungstellung der Statistik der erhobenen Daten.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meinen Freunden, da sie mir auch während schwieriger Studienphasen in den letzten sechs Jahren immer zur Seite standen, mich persönlich unterstützten und mir den Rücken gerade auch während der zeitlich intensiven Erhebungsphase freihielten.

Mein Dank gilt auch meiner Familie. Dank ihnen hatte ich die Möglichkeit, mich frei entfalten zu können. Meine Familie hat mich stets auf meinem Weg unterstützt und mich dazu ermutigt, diesen auch in schwierigeren Zeiten ohne Wenn und Aber weiterzugehen.

## 9 Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Saskia Peter  
Geburtsdatum: 21.01.1989  
Geburtsort: 15344 Strausberg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Familienstand: ledig

### Schulabschluss

06/2008 Allgemeine Hochschulreife  
Abschlussnote Abitur: 1,2

### Studium

10/2009- 09/2013 Studium der Bildungswissenschaften an der  
Universität der Bundeswehr München  
Abschluss: M.A. Bildungswissenschaften  
10/2013-12/2019 Studium der Humanmedizin an der Universität  
Regensburg

### Beruflicher Werdegang

seit 07/2008: Soldat und Offizier bei der Bundeswehr  
seit 12/2019: Assistenzärztin am Bundeswehrkrankenhaus Berlin  
(Weiterbildungsassistentin Allgemeinmedizin)

### Famulaturen

02/2016- 03/2016 Abteilung für Neurologie BwK Berlin  
07/2016- 08/2016 Hausarztfamulatur Fr. Waldschmidt Strausberg  
09/2016- 10/2016 Abteilung für Psychiatrie BwK Berlin  
03/2017- 04/2017 Ambulanz der Kinderklinik St. Hedwig  
08/2017- 09/2017 Allgemeinmedizin SanVersZ Feldkirchen  
02/2018- 03/2018 Notaufnahme St. Elisabeth Klinikum Straubing

## **Praktisches Jahr**

11/2018-03/2019

Innere Medizin  
an der Klinik Bogen

03/2019-06/2019

Dermatologie  
an dem Universitätsklinikum Regensburg

07/2019-10/2019

Chirurgie  
an der Goldberg-Klinik Kelheim

## **10 Ehrenwörtliche Erklärung**

Ich, Saskia Peter, erkläre hiermit ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, den 07.01.2021