

Aus der Klinik für Neonatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Validierung und Optimierung der
computergestützten Wheezing-Erkennung
bei Säuglingen und Kleinkindern**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lia Carlotta Puder

aus Sassenberg

Datum der Promotion: 16.06.2018

Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis	3
2. Zusammenfassung	4
2.1 Abstracts.....	4
2.2 Einführung und Zielsetzung.....	6
2.3 Methodik.....	9
2.3.1 Patientenkollektiv.....	9
2.3.2 Messprinzip der computergestützten Wheezing-Erkennung.....	10
2.3.3 Messprinzip der atemfunktionsdiagnostischen Messungen	11
2.3.4 Subjektive Auswertung der aufgezeichneten Atemgeräusche.....	12
2.3.5 Statistik.....	12
2.4 Ergebnisse	13
2.4.1 Einfluss der Sensorplatzierung auf die Signalqualität (Publikation 3)	13
2.4.2 Validierung der computergestützten Wheezing-Erkennung bei Säuglingen und Kleinkindern (Publikation 1).....	14
2.4.3 Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und atemfunktionsdiagnostischen Messungen (Publikation 2).....	15
2.5 Diskussion	16
2.5.1 Einfluss der Sensorplatzierung auf die Signalqualität (Publikation 3)	16
2.5.2 Interrater-Reliabilität und Cut-off-Werte (Publikation 1)	16
2.5.3 Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und atemfunktionsdiagnostischen Messungen (Publikation 2).....	17
2.5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit	18
2.5.5 Fazit und Ausblick	19
2.6 Literaturverzeichnis	21
3. Eidesstattliche Versicherung.....	25
4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen	27
4.1 Publikation 1 - Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life.....	28
4.2 Publikation 2 - Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants	35
4.3 Publikation 3 - Computerized wheeze detection in young infants: comparison of signals from tracheal and chest wall sensors.....	44
5. Lebenslauf	55
6. Komplette Publikationsliste.....	56
7. Danksagung.....	57

1. Abkürzungsverzeichnis

BPD	Bronchopulmonale Dysplasie
C_{rs}	Respiratorische Compliance
CW-Sensor	Brustwandsensor
FRC_{pleth}	Bodyplethysmografisch gemessene funktionelle Residualkapazität
FRC_{SF6}	mit SF ₆ -Gas-Auswaschtechnik gemessene funktionelle Residualkapazität
IQR	Interquartilsabstand
LCI	Lung Clearance Index
MBW	Gas-Auswaschtechnik
paO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
paCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PTEF	Expiratorischer Spitzenfluss
PTIF	Inspiratorischer Spitzenfluss
R_{aw}	Atemwegswiderstand
ROC	Receiver-Operating-Characteristic-Kurve
R_{rs}	Respiratorischer Widerstand
SF₆	Schwefelhexafluoride
T_{rs}	Zeitkonstante des respiratorischen Systems
TR-Sensor	Trachealer Sensor
V'_{maxFRC}	Maximaler expiratorischer Fluss bei funktioneller Residualkapazität

2. Zusammenfassung

2.1 Abstracts

English

Background: Respiratory diseases are often associated with specific respiratory sounds. In contrast to auscultation, computerized respiratory sound analysis is objective and can be performed continuously over an extended period. So far, there is uncertainty about the optimal location for the acoustic sensors and no suitable cut-off values for the wheeze rates have been defined. It is unclear whether there is an association between wheeze rates and impaired lung function. The aim of this thesis was to compare different sensor locations, to determine optimal cut-off values for the wheeze rates in young infants and to investigate the relationship between computerized wheeze detection and conventional lung function parameters in young infants.

Methods: Lung sounds were recorded and analyzed in 120 infants of a median postmenstrual age of 51 (44.5–67.5) weeks on 144 test occasions, using an automatic wheeze detection device (PulmoTrack®) with a tracheal and a chest wall sensor. Retrospectively the recorded lung sounds were analyzed and evaluated regarding sound quality and disturbances by trained observers. Wheeze rates of all undisturbed tracheal and chest wall signals were compared, optimal cut-off values for the wheeze rates were determined and sensitivity and specificity were calculated. In the same session, lung function tests were performed and compared with the results of the computerized wheeze detection.

Results: Wheezing was detected in 117 (81%) of all inspiratory measurements and in 126 (87%) of all expiratory measurements. The optimal cut-off values for the inspiratory and expiratory wheeze rates were 2% and 3%, respectively. Comparison of wheeze-rates measured over the trachea and the chest wall indicated a strong correlation ($r \geq 0.93$, $p < 0.001$). However, better quality lung sound recordings were obtained with the tracheal sensor. Airway resistance was increased in infants with both, inspiratory and expiratory wheezing. Infants with expiratory wheezing showed a significant increase in airway resistance ($p = 0.004$), respiratory resistance ($p = 0.001$), time constant (0.012), and functional residual capacity ($p = 0.019$). Endotracheal mechanical ventilation in the neonatal period was associated with inspiratory wheezing ($p = 0.009$).

Conclusion: Computerized wheeze detection is feasible in young infants. The method provides quantitative and noninvasive information about the extent of wheezing. It is advisable to measure wheeze-rates by using both sensors as a quality control. Computerized wheeze detection is a useful tool to identify neonates and young infants with subclinical airway obstruction and may become beneficial in the follow-up of high-risk infants.

Deutsch

Hintergrund: Atemwegserkrankungen sind häufig mit spezifischen Atemgeräuschen assoziiert. Gegenüber der subjektiven Auskultation bietet die computergestützte Atemgeräuschanalyse den Vorteil objektiver Ergebnisse und einer kontinuierlichen Anwendung über einen längeren Zeitraum hinweg. Gegenwärtig ist weder die optimale Platzierung der akustischen Sensoren noch der Zusammenhang zwischen Wheezing-Erkennung und Lungenfunktionsparametern ausführlich untersucht und analysiert worden. Das Ziel dieser Arbeit ist es, die verschiedenen Sensorplatzierungen zu vergleichen, optimale Cut-off-Werte für die Wheezing-Raten zu bestimmen, sowie den Zusammenhang zwischen Wheezing-Erkennung und konventionell erhobenen Lungenfunktionsparametern zu untersuchen.

Methodik: Die Atemgeräusche wurden mit dem PulmoTrack®, einem Gerät zur automatischen Wheezing-Erkennung, aufgezeichnet und analysiert. Untersucht wurden 120 Kinder mit einem medianen postmenstruellen Alter von 51 Wochen (44,5–67,5) in 144 Messungen. Es wurden zwei Sensoren genutzt, je einer über der Trachea und über der Brustwand. Die Lungengeräusche wurden retrospektiv von geschulten Untersuchern evaluiert und hinsichtlich Geräuschqualität und Signalstörungen analysiert. Es wurden optimale Cut-off-Werte für die Wheezing-Raten bestimmt und deren Sensitivität und Spezifität berechnet. Die Wheezing-Raten aller ungestörten Aufnahmen beider Sensoren wurden mittels Bland-Altman-Plot verglichen. In der gleichen Sitzung wurden auch atemfunktionsdiagnostische Messungen durchgeführt, und deren Resultate mit den Ergebnissen der Wheezing-Erkennung verglichen.

Ergebnisse: Wheezing trat bei 117 (81%) der inspiratorischen Messungen und 126 (87%) der expiratorischen Messungen auf. Als optimale Cut-off-Werte für die inspiratorischen und expiratorischen Wheezing-Rate ergaben sich 2% bzw. 3%. Der Vergleich der Wheezing-Raten beider Sensoren zeigte bei ungestörten Aufnahmen eine starke Korrelation ($r \geq 0,93$, $p < 0,001$). Allerdings traten in den Aufnahmen des trachealen Sensors signifikant seltener Störungen auf.

Bei Kindern mit inspiratorischem und expiratorischem Wheezing zeigte sich ein erhöhter Atemwegswiderstand. Kinder mit expiratorischem Wheezing wiesen außerdem signifikant erhöhte Werte für die respiratorische Resistance ($p=0,001$), die Zeitkonstante des respiratorischen Systems ($0,012$) und die funktionale Residualkapazität auf ($p=0,019$). Endotracheale Intubation und mechanische Beatmung in der Neonatalphase waren mit dem Auftreten von inspiratorischem Wheezing assoziiert ($p=0,009$).

Fazit: Die computergestützte Wheezing-Erkennung stellt auch bei Säuglingen und Kleinkindern eine verlässliche nicht-invasive Methode zur quantitativen Beurteilung des Wheezing dar. Da bei ungestörten Signalen beider Sensoren die Übereinstimmung groß ist, ist es empfehlenswert, die Wheezing-Raten mit beiden Sensoren zu messen und die Ergebnisse als Qualitätskontrolle zu vergleichen. Die Korrelation zwischen dem Wheezing und auffälligen Werten in den atemfunktionsdiagnostischen Messungen deutet auf das diagnostische Potenzial der computergestützten Wheezing-Erkennung in der Detektion eines erhöhten Risikos für Atemwegsobstruktionen bei Kindern hin.

2.2 Einführung und Zielsetzung

Die Auskultation von Atemgeräuschen mithilfe eines Stethoskops wurde vor 200 Jahren durch den französischen Mediziner René Théophile Hyacinthe Laënnec (1781-1826) erfunden [1]. Seitdem liefert sie wichtige Informationen über Gesundheit und Krankheit der Atemwege und ist ein essentielles Instrument für Ärztinnen und Ärzte in der Diagnostik und im Monitoring von Patienten mit Atemwegserkrankungen sowie in der Evaluation von Therapie und Behandlung [2]. Gemäß der Klassifikation der International Lung Sound Association und der American Thoracic Society wird zwischen grundlegenden physiologischen Atemgeräuschen und Nebengeräuschen unterschieden [3, 4]. Dabei sind Nebengeräusche in den meisten Fällen mit Pathologien assoziiert [5] und können auf verschiedene Atemwegserkrankungen hinweisen.

Wheezing, das im deutschen Sprachraum als Pfeifen oder Giemen bezeichnet wird [3, 6], gehört zu den häufigsten Nebengeräuschen bei Kindern [7] und tritt typischerweise bei Asthma bronchiale [8, 9] und Bronchiolitis auf [10]. Wheezing ist definiert als kontinuierliche musikalische Atemgeräusche, die aus einer oder mehreren klanglichen Komponenten bestehen [4, 11] und ist häufig lauter als die darunter liegenden physiologischen Atemgeräusche [5].

Wheezing hat ein breites Frequenzspektrum [12] mit einer mittleren dominanten Frequenz von 225,5 Hz [13]. Als der dem Wheezing zugrundeliegende Pathomechanismus wird ein Flattern der instabilen kleinen Atemwege bei verminderter respiratorischer Flussgeschwindigkeit vermutet [13, 14].

Im klinischen Alltag ist das Stethoskop das wichtigste diagnostische Mittel zur Beurteilung von Atemgeräuschen. Allerdings weist diese Methode viele Einschränkungen auf, wie eine hohe Interrater-Variabilität [10, 15] und Unterschiede in der Qualität der Stethoskope [5, 16]. Eine weitere Fehlerquelle in der klinischen Auskultation stellt die ungenügende Standardisierung der Nomenklatur der Atemgeräusche dar [8, 17].

Um diese Unzulänglichkeiten der klinischen Auskultation zu überwinden, wurde die computergestützte Atemgeräuschanalyse als nicht-invasive diagnostische Methode zur Erkennung und Beurteilung der Atemgeräusche entwickelt [4, 18]. Sie ist objektiver und besser standardisierbar als die subjektive Auskultation und bietet außerdem den Vorteil einer kontinuierlichen Anwendung über einen längeren Zeitraum hinweg, beispielsweise im Overnight-Monitoring [19-21]. Die Speicherung der Atemgeräusche ermöglicht eine erneute Auswertung und eine spätere Qualitätsanalyse bzw. Fehlersuche und kann zu Lehr- und Schulungszwecken genutzt werden.

Die computergestützte Wheezing-Erkennung, welche die Grundlage dieser Arbeit darstellt, konnte in früheren Studien und klinischen Tests bei Erwachsenen und älteren Kindern erfolgreich angewandt werden um Asthma-assoziiertes Wheezing zu beurteilen, nächtliches Wheezing zu quantifizieren [19, 21] und das Ansprechen auf Therapien zu untersuchen, beispielsweise bei Kindern mit Bronchiolitis [10, 19, 22]. Es liegen nur wenige Studien zur computergestützten Wheezing-Erkennung bei Kindern innerhalb des ersten Lebensjahres [10, 12, 23] und kaum Daten zu Häufigkeit und Dauer von Wheezing bei Säuglingen vor [24]. Dies ist überraschend, da die computergestützte Wheezing-Erkennung wesentlich einfacher zu handhaben ist als die konventionelle Atemfunktionsdiagnostik, welche bis heute als Goldstandard in der Beurteilung bronchialer Obstruktion gilt. Insbesondere bei kleinen und unkooperativen Kindern bietet die computergestützte Wheezing-Erkennung den Vorteil, dass sie unabhängig von der Mitarbeit des Patienten ist und auf komplizierte Techniken, wie beispielsweise Thoraxkompressionstechniken, verzichtet werden kann [23]. Daher könnte sich die computergestützte Wheezing-Erkennung besonders in der Altersgruppe der Neugeborenen und Säuglinge als praktikable und nützliche Methode erweisen, um obstruktive Lungenerkrankungen zu diagnostizieren und zu überwachen.

Es besteht gegenwärtig kein einheitliches Protokoll für die Platzierung der Körperschallmikrophone (im Nachfolgenden Sensoren genannt) bei der computergestützten Wheezing-Erkennung. Einige frühere Studien platzierten die Sensoren nur über der Trachea [20, 25], andere nur auf der Brustwand [26, 27], während wieder andere die Atemgeräusche mit mehreren Sensoren aufzeichneten [21, 23]. Für die computergestützte Atemgeräuschanalyse bei Neugeborenen und Säuglingen ist aufgrund der kleinen Thoraxoberfläche eine Reduktion der Anzahl der Sensoren notwendig. Besonders bei Frühgeborenen wäre die Aufzeichnung mit einem einzelnen Sensor vorteilhaft, da häufig eine Reihe weiterer Messfühler für die Überwachung der Vitalparameter am Thorax befestigt sind und den Platz begrenzen. Bisher liegen jedoch keine Untersuchungen über die optimale Platzierung der Sensoren bei Säuglingen und Kleinkindern vor. Die Vermutung liegt nahe, dass die Qualität der aufgezeichneten Atemgeräusche und die Verlässlichkeit der computergestützten Wheezing-Erkennung vom Ort der Sensorplatzierung abhängig ist. Ein Ziel dieser Arbeit war es deshalb, die Qualität der Atemgeräuschaufnahmen zu evaluieren und zu untersuchen, inwiefern die Position des Sensors einen Einfluss auf die computergestützte Wheezing-Erkennung hat (Publikation 3).

Da sich Anatomie, Atemmechanik und die Dauer der Atemphasen bei Säuglingen und Kleinkindern von denen älterer Kinder und Erwachsener unterscheiden [28-30], ist es für eine verlässliche Anwendung der computergestützten Wheezing-Erkennung notwendig, spezifische Cut-off-Werte für die Wheezing-Raten in dieser Altersgruppe zu definieren. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es daher optimale Cut-off-Werte für die Wheezing-Rate bei Säuglingen und Kleinkindern zu definieren und zu validieren (Publikation 1).

Da das Auftreten respiratorischer Nebengeräusche häufig auf Atemwegserkrankungen hinweist, ist ein Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und einer eingeschränkten Lungenfunktion und damit einer Veränderung der Lungenfunktionsparameter zu vermuten. Es wurde daher die Beziehung zwischen Wheezing-Raten und konventionell erhobenen Lungenfunktionsparametern untersucht (Publikation 2). Dieser Vergleich erfolgte insbesondere im Hinblick auf die Frage, ob die computergestützte Wheezing-Erkennung die komplexere und invasivere Atemfunktionsdiagnostik möglicherweise in der Diagnostik von Atemwegsobstruktionen ersetzen kann.

2.3 Methodik

2.3.1 Patientenkollektiv

Die Aufnahme und Analyse der Atemgeräusche fand im Atemfunktionslabor der Klinik für Neonatologie der Charité Universitätsmedizin Berlin statt. Insgesamt wurden 120 Kinder mit einem medianen postmenstruellen Alter von 51 Wochen (44,5–67,5) untersucht. Bei 22 Kindern wurden Mehrfachmessungen durchgeführt, sodass sich eine Anzahl von 144 Messungen ergab. Die Atemfunktionsdiagnostik wurde als Teil der routinemäßigen ambulanten Nachuntersuchung der Lungenfunktion bei Kindern mit entsprechendem Risikoprofil nach Behandlung auf den neonatologischen Intensivstationen der Klinik durchgeführt [31]. Die Indikationen zur Nachuntersuchung im Atemfunktionslabor waren bronchopulmonale Dysplasie (BPD) (n=51), Atemnotsyndrom des Frühgeborenen (n=35), angeborene Zwerchfellhernie (n=13), respiratorische Anpassungsstörung (n=6), ein doppelter Aortenbogen (n=3), Tracheomalazie (n=2) und zystisch adenomatoide Malformation der Lunge (n=2), sowie andere Diagnosen (n=10). Die Beschreibung des Patientenkollektivs zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Beschreibung des Patientenkollektivs für die computergestützte Wheezing-Erkennung.

<i>Neugeborenenperiode (N=120)</i>	<i>Median (IQR) oder Prozent (%)</i>
Männliches Geschlecht	70 (58%)
Gestationsalter (Wochen)	30 (26–33)
Geburtsgewicht (g)	1483 (775–1930)
Geburtsgewicht <1000 g	58 (49%)
Surfactantgabe ¹⁾	21/115 (63%)
Lungenreifeinduktion ¹⁾	76/112 (68%)

<i>Zeitpunkt der Untersuchung (N=144)</i>	<i>Median (IQR) oder Prozent (%)</i>
Alter (Tage)	153 (107 – 273)
Körperlänge (cm)	62 (55,0 – 69,125)
Körpergewicht (g)	5995 (4213,75 – 7142,5)

¹⁾ Anzahl eingeschränkt durch unvollständige Patientendaten

Das einzige Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der computergestützten Atemgeräuschanalyse waren Infektionen der Atemwege im Zeitraum von 3 Wochen vor der Untersuchung sowie am Untersuchungstag. Alle Kinder waren während der Messungen kardiopulmonal stabil, in keinem Fall traten klinische Zeichen einer respiratorischen Insuffizienz auf.

Hinsichtlich der Frage, welchen Einfluss die Platzierung der Sensoren auf Qualität und Verlässlichkeit der Atemgeräuschanalyse hat, wurden nur die Aufnahmen von Kindern ≤ 1 Jahr ausgewertet (N=112). Diese Einschränkung ergab sich durch die Tatsache, dass besonders bei kleinen Thoraces eine Reduktion der Anzahl und eine optimale Platzierung der Sensoren von Bedeutung ist, und aufgrund früherer Studien, die messtechnische Probleme mit der Atemgeräuschanalyse bei Neugeborenen und Säuglingen innerhalb des ersten Lebensjahres beschrieben hatten [18, 32].

Für den Vergleich der computergestützten Wheezing-Erkennung mit den Parametern der atemfunktionsdiagnostischen Untersuchungen wurden nur Erstmessungen verwendet, um Fehlinterpretationen durch Mehrfachmessungen von Kindern mit Atemstörungen zu vermeiden. Da außerdem nicht in allen Fällen vollständige Ergebnisse der Atemfunktionsdiagnostik vorlagen, konnten nur 110 Kinder in diese Untersuchungen eingeschlossen werden.

Alle Eltern wurden über die atemfunktionsdiagnostischen Untersuchungen und die computergestützte Atemgeräuschanalyse aufgeklärt und stimmten schriftlich zu. Das Untersuchungsprotokoll der retrospektiven Studie und die statistische Auswertung der Patientendaten wurden vom Datenschutzbeauftragten der Charité geprüft und genehmigt.

2.3.2 Messprinzip der computergestützten Wheezing-Erkennung

Die Atemgeräusche wurden über eine Dauer von 10 Minuten aufgezeichnet und mit dem PulmoTrack® Model 2020 (Karmel Sonix Ltd., Israel), einem handelsüblichen Gerät zur computergestützten kontinuierlichen Aufzeichnung und Analyse von Atemgeräuschen, analysiert. Vor Beginn der Untersuchungen wurden alle Kinder für die nachfolgende Atemfunktionsdiagnostik mittels oralem Chloralhydrat ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) sediert [31]. Anschließend wurden zwei phonopneumographische piezoelektrische Kontaktsensoren mit münzgroßen selbstklebenden Schaumstoffpads zur Minimierung störender Umgebungsgeräusche auf der Haut befestigt. Ein Sensor wurde über dem Manubrium sterni platziert (TR-Sensor), der andere in der linken Axillarlinie (CW-Sensor). Ein weiteres Mikrophon neben dem Kind wurde verwendet, um

Umgebungsgeräusche aufzuzeichnen und die Signal-to-noise-Ratio zu verbessern. Ein Atemgürtel mit Spannungssensoren diente dem Gerät zur Erkennung der Inspirations- und Expirationsphasen. Über einen kabellosen Datentransfer wurden die gemessenen Daten auf einen Laptop übertragen und dort gespeichert.

Nach dem Anbringen der Sensoren wurde eine Adaptationszeit von 10-15 Minuten eingehalten, bevor die Atemgeräuschanalyse gestartet wurde. Der PulmoTrack® analysiert die Atemgeräusche über eine Quantifizierung der unterschiedlichen Frequenzanteile durch einen Algorithmus auf der Grundlage der schnellen Fourier-Transformation. Die berechnete relative Dauer des inspiratorischen und expiratorischen Wheezings ist der Prozentwert der Wheezing-Dauer bezogen auf die totale Inspirations- bzw. Expirationszeit und wird als „Wheezing-Rate“ bezeichnet:

$$\text{inspiratorische Wheezing-Rate (\%)} = 100 \cdot \frac{T_{w,in}}{T_{in}}$$

$$\text{expiratorische Wheezing-Rate (\%)} = 100 \cdot \frac{T_{w,ex}}{T_{ex}}$$

2.3.3 Messprinzip der atemfunktionsdiagnostischen Messungen

Die atemfunktionsdiagnostischen Messungen erfolgten unmittelbar im Anschluss an die computergestützte Atemgeräuschanalyse. Die Parameter der Ruheatmung wie Atemzugvolumen, Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, inspiratorischer und expiratorischer Spitzenfluss (PTIF und PTEF) wurden mit der tottraumfreien Flow-Through-Technik gemessen [33]. Atemmechanische Parameter wie die respiratorische Resistance (R_{rs}), die endinspiratorische funktionelle Residualkapazität (FRC_{pleth}) und der Atemwegswiderstand (R_{aw}) wurden mit einem Babybodyplethysmographen (MasterScreen™ BabyBody, Carefusion, Höchberg, Germany) bestimmt. Die Messung des maximalen expiratorischen Flusses bei funktioneller Residualkapazität (V'_{maxFRC}) erfolgte mittels thorakoabdominaler Kompressionstechnik unter Verwendung einer aufblasbaren Weste. Die Gas-Auswaschtechnik (MBW) mit 4% Schwefelhexafluoride (SF_6) (Ecomedics, Dürnten, Switzerland) wurde zur Messung der funktionellen Residualkapazität aller ventilierten Anteile der Lunge (FRC_{SF6}) und des Lung clearance index (LCI) genutzt. Zum Abschluss der Atemfunktionsdiagnostik wurde eine arterialisierte Blutgasanalyse durchgeführt (ABL800 FLEX, Radiometer, Denmark). Während der gesamten Untersuchung erfolgte ein kontinuierliches Monitoring von Herzfrequenz und peripherer Sauerstoffsättigung (N-200, Nellcor, Hayward, CA).

2.3.4 Subjektive Auswertung der aufgezeichneten Atemgeräusche

Die aufgezeichneten Atemgeräusche wurden hinsichtlich der Aufnahmequalität und möglicher Störgeräusche von einer Untersucherin ausgewertet, die dabei verblindet gegenüber den Spektrogrammen und den Ergebnissen der computergestützten Atemgeräuschanalyse war. Dabei wurde jede Aufnahme als „normal“ oder „gestört“ klassifiziert und die Störungen wurden in zwei Gruppen eingeteilt:

- Gruppe 1: Permanente Störsignale mit einem konstanten Frequenzspektrum, ähnlich einer akustischen Rückkopplung,
- Gruppe 2: Sehr schwaches Atemgeräusch und/oder andere, die Atemgeräusche überlagernde, Störgeräusche wie weißes Rauschen, Knistern und Pfeifen.

Physiologische Geräusche, die die Atemgeräusche nicht überlagerten (bspw. Herzgeräusche, Darmperistaltik) und kurzfristige Geräuschartefakte durch Bewegungen des Kindes oder kurzes Schreien oder Weinen wurden nicht als Störungen klassifiziert.

Die aufgezeichneten Atemgeräusche des TR-Sensors wurden von drei geschulten Untersuchern für jedes Kind einzeln retrospektiv ausgewertet. Die Untersucher beurteilten die aufgezeichneten Geräusche verblindet gegenüber der Auswertung des PulmoTrack® und entschieden bei jeder Aufzeichnung, ob Wheezing vorlag oder nicht. Die Ergebnisse der Untersucher wurden nach Abschluss der Auswertung in drei Gruppen eingeteilt: kein Untersucher erkannte Wheezing (Gruppe 1), kein Konsens unter den Untersuchern über das Vorliegen von Wheezing (Gruppe 2), alle Untersucher erkannten Wheezing (Gruppe 3).

2.3.5 Statistik

Die Beschreibung des Patientenkollektivs erfolgte mit absoluten und relativen Häufigkeiten (%) oder als Median mit Interquartilsabständen (IQR). Die Inzidenzen des Wheezings wurden mit dem exakten Test nach Fisher verglichen. Mit dem Kruskal-Wallis-Test wurde der Einfluss des Geburtsgewichts, der Beatmung und des Vorliegens einer BPD auf die Wheezing-Raten untersucht. Der Intraklassen-Korrelationskoeffizient wurde berechnet, um die Übereinstimmung der Wheezing-Raten von beiden Sensoren zu untersuchen. Außerdem wurden die Wheezing-Raten aller ungestörten Aufnahmen von Trachea und Brustwand mittels Bland-Altman-Diagramm verglichen [34].

Die Interrater-Reliabilität bezüglich der subjektiven Auswertung der Atemgeräusche wurde mittels Fleiss' Kappa untersucht, einer Variante von Cohen's Kappa für die Anwendung bei mehreren Untersuchern [35]. Um optimale Cut-off-Werte für die inspiratorischen und expiratorischen Wheezing-Raten zu definieren, wurden Receiver-Operating-Characteristic-Kurven (ROC-Kurven) berechnet.

Für den Vergleich der Lungenfunktionsparameter bei Kindern mit und Kindern ohne Wheezing wurde der Chi-Quadrat-Test sowie der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test angewandt. Alle Fluss- und Volumenmessungen wurden auf das aktuelle Gewicht bezogen. Die Abhängigkeit zwischen expiratorischen Wheezing-Raten und R_{aw} wurde mittels linearer Regressionsanalyse untersucht. Alle statistischen Analysen wurden mit Statgraphics Centurion® software (Version 16.0, Statpoint Inc., Herndon, VA, USA) und MEDCALC (Version 9.1.0.1, MedCalc Software, Mariakerke Belgium) durchgeführt. P-Werte von <0.05 wurden als statistisch signifikant angenommen.

2.4 Ergebnisse

2.4.1 Einfluss der Sensorplatzierung auf die Signalqualität (Publikation 3)

In der Qualitätsanalyse der gespeicherten Atemgeräuschtaufnahmen zeigten sich signifikant häufiger Störungen in den Aufnahmen des CW-Sensors als in den Aufnahmen des TR-Sensors (23% vs. 6%, $p<0,001$). Auffällig war außerdem, dass die mit dem CW-Sensor aufgezeichneten Atemgeräusche deutlich leiser waren als die des TR-Sensors. In 97 Aufnahmen (75%) lagen ungestörte Atemgeräusche von beiden Sensoren vor. 14 der 38 gestörten Aufnahmen (37%) wurden als Gruppe 1 klassifiziert (permanente Störsignale), 24 der gestörten Aufnahmen (63%) wurden als Gruppe 2 klassifiziert (sehr leise Atemgeräusche und/oder andere Störgeräusche). Abbildung 1 zeigt typische Beispiele für Spektrogramme der beiden Gruppen.

Das Bland-Altman-Diagramm der 97 ungestörten Aufnahmen ergab eine enge Korrelation zwischen den Wheezing-Raten beider Sensoren (für inspiratorisches Wheezing $r=0,95$ $p<0,001$ und für expiratorisches Wheezing $r=0,94$, $p<0,001$). Für inspiratorisches sowie expiratorisches Wheezing ergaben sich Bestimmtheitsmaße r^2 von $>88\%$. Die Übereinstimmungsbereiche (limits of agreement) waren $\pm 3\%$ für inspiratorisches Wheezing und $\pm 6\%$ für expiratorisches Wheezing.

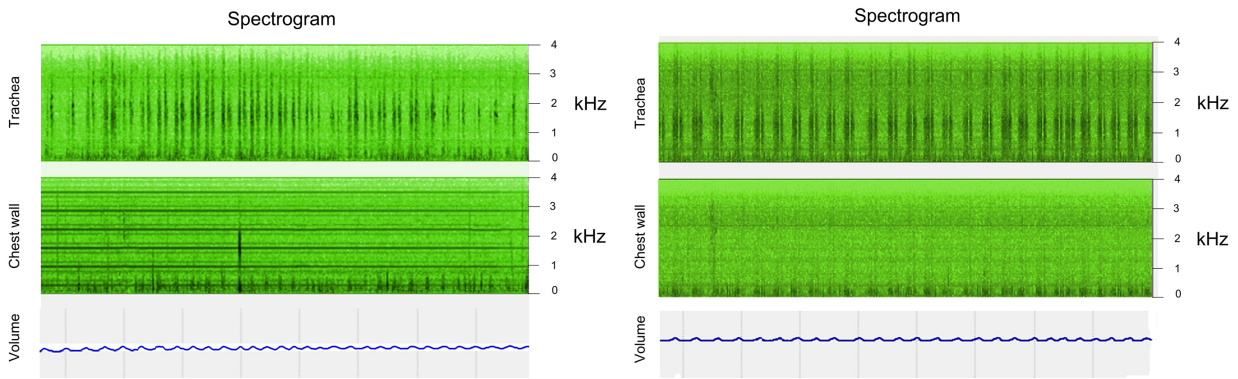


Abbildung 1: Typische Beispiele für Spektrogramme des PulmoTrack® beider Gruppen. Links Gruppe 1 mit konstanten Störgeräuschen im CW-Sensor; rechts Gruppe 2 mit deutlichen Unterschieden in der Klarheit der Atemgeräusche zwischen TR- und CW-Sensor [aus Publikation 3].

2.4.2 Validierung der computergestützten Wheezing-Erkennung bei Säuglingen und Kleinkindern (Publikation 1)

In der Verteilung der inspiratorischen und expiratorischen Wheezing-Raten zeigte sich eine eindeutige Neigung zu niedrigen Wheezing-Raten, mit einem Maximum um 1% (Abbildung 2). Wheezing-Raten von >10% traten signifikant häufiger während der Expiration als während der Inspiration auf (18,8% versus 9,7%, $p=0,042$).

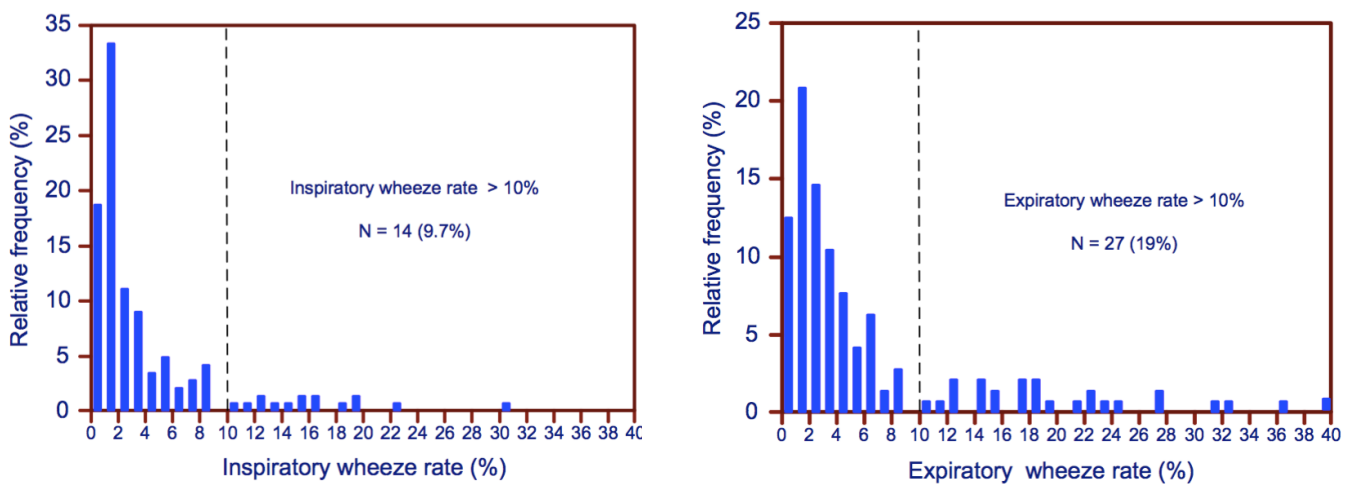


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung von inspiratorischen und expiratorischen Wheezing-Raten ($n=144$) [aus Publikation 1].

Im Vergleich von Kindern mit Wheezing und ohne Wheezing zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des postmenstruellen Alters, des aktuellen Alters, des Geburtsgewichts sowie anderer anthropometrischer Messungen zum Zeitpunkt der Untersuchung. Kinder mit inspiratorischem Wheezing waren jedoch deutlich häufiger mechanisch beatmet worden als Kinder ohne inspiratorisches Wheezing (79% vs. 54%, $p=0,009$).

Die subjektive Analyse der drei Untersucher ergab eine höhere Inzidenz von expiratorischem Wheezing (36%-50%) als von inspiratorischem Wheezing (24%-29%). Die Interrater-Reliabilität bezüglich der Erkennung des Wheezings war mittelmäßig, mit Fleiss' Kappa-Werten (95% Konfidenzintervall) von 0,54 (0,52–0,57) für expiratorisches und 0,59 (0,57–0,62) für inspiratorisches Wheezing.

Die ROC-Analyse zur Bestimmung spezifischer Cut-off-Werte für die Wheezing-Raten ergab einen Cut-off-Wert für die inspiratorische Wheezing-Rate von $>2\%$ mit einer Sensitivität von 85,7% und einer Spezifität von 80,7%. Der Cut-off-Wert für die expiratorische Wheezing-Rate war $>3\%$, mit einer Sensitivität von 84,6% und einer Spezifität von 82,5%. Für die ROC-Analyse wurden nur die Gruppen 1 (kein Untersucher erkannte Wheezing) und Gruppe 3 (alle Untersucher erkannten Wheezing) ausgewählt.

2.4.3 Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und atemfunktionsdiagnostischen Messungen (Publikation 2)

Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von inspiratorischem Wheezing und atemfunktionsdiagnostischen Parametern, mit Ausnahme eines leicht erhöhten R_{aw} bei Kindern mit inspiratorischem Wheezing ($p=0,02$). Bei Kindern mit expiratorischem Wheezing hingegen zeigten sich signifikante Veränderungen in verschiedenen Lungenfunktionsparametern. Obgleich das expiratorische Wheezing nur einen schwachen Einfluss auf das Atemmuster hatte (niedrigerer PTEF, $p=0,07$) waren R_{aw} ($p=0,004$) und R_{rs} ($p=0,001$) hier signifikant höher. Auch die Zeitkonstante des respiratorischen Systems T_{rs} war bei Kindern mit expiratorischem Wheezing signifikant erhöht ($p=0,012$). Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen R_{aw} und der expiratorischen Wheezing-Rate ($r=0,394$, $p<0,001$). SF_6 MBW-Tests zeigten eine deutliche Erhöhung von FRC_{SF_6} ($p=0,019$) bei Kindern mit expiratorischem Wheezing, der LCI war signifikant niedriger ($p=0,004$). Das Auftreten von Wheezing hatte keinen Einfluss auf die Ergebnisse der Blutgasanalysen.

2.5 Diskussion

2.5.1 Einfluss der Sensorplatzierung auf die Signalqualität (Publikation 3)

Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die computergestützte Wheezing-Erkennung mit dem PulmoTrack® auch für die Anwendung bei Säuglingen und Kleinkindern geeignet ist. Lagen ungestörte Signale beider Sensoren vor, bestand eine enge Korrelation zwischen den gemessenen Wheezing-Raten, die Bland-Altman-Plots zeigten relativ enge Übereinstimmungsbereiche.

Traten dennoch Störungen auf, so waren diese signifikant häufiger in den Aufzeichnungen des CW-Sensors zu finden. Ein möglicher Grund dafür könnte die deutlich geringere Lautstärke der Atemgeräusche in den Aufnahmen des CW-Sensors sein, die schon in früheren Studien beschrieben wurde [36, 37]. Die leiseren Geräusche über der Brustwand weisen ein geringeres Signal-Rausch-Verhältnis auf und haben daher eine erhöhte Anfälligkeit, von Störgeräuschen überlagert zu werden als die laueren Geräusche über der Trachea. Auch frühere Arbeiten zur Wheezing-Erkennung bei Kindern mit Asthma konnten zeigen, dass tracheale Atemgeräusch-aufnahmen den Aufnahmen mit einem Brustwandsensor überlegen sind [38, 39].

Die retrospektive Auswertung der Atemgeräuschaufnahmen ließ eine weiterführende Ermittlung der Gründe für die Störungen der Aufnahmen nicht zu. Trotzdem scheint es ratsam, auf einen akkuraten Messaufbau zu achten und somit mögliche technische Fehlerquellen zu minimieren. Die enge Korrelation zwischen den Wheezing-Raten beider Sensoren bei ungestörten Aufnahmen kann als Qualitätskontrolle der Messungen genutzt werden. Werden mit den zwei Sensoren signifikant unterschiedliche Wheezing-Raten gemessen, deutet dies auf eine technische Störung in einem der Sensoren hin. Eine weitere Möglichkeit um Störungen noch während der Messungen zu erkennen, ist die visuelle Kontrolle der Spektrogramme. Besonders permanente Störsignale mit einem konstanten Frequenzspektrum sind darin leicht zu erkennen (Abbildung 1).

2.5.2 Interrater-Reliabilität und Cut-off-Werte (Publikation 1)

Die Interrater-Reliabilität für die Wheezing-Erkennung, ausgedrückt durch den Fleiss Kappa-Koeffizienten, ergab in der vorliegenden Untersuchung eine mäßige Übereinstimmung zwischen den drei Untersuchern. Diese Übereinstimmung ist dennoch besser als in den meisten Studien bei älteren Kindern und Erwachsenen [16, 40, 41].

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wheezing-Erkennung mit Hilfe des PulmoTrack® unter Verwendung von adäquaten Cut-off-Werten für die Wheezing-Raten eine Sensitivität und Spezifität von >80% aufweist. In früheren Studien mit älteren Kindern wurden deutlich höhere Cut-off-Werte von >5% bzw. >10% empfohlen [21, 42]. Für Säuglinge und Kleinkinder könnten sich aber wegen der kürzeren Inspirations- und Expirationszeiten durchaus kleinere Cut-off-Werte für die Wheezing-Raten ergeben (in dieser Arbeit 2% für inspiratorisches Wheezing und 3% für expiratorisches Wheezing). Allerdings ist Wheezing in dieser Altersgruppe eines der häufigsten Nebengeräusche [7] und tritt auch bei gesunden Kindern auf [19], was bei der Festlegung von Cut-off-Werten für die Wheezing-Raten zu berücksichtigen ist.

2.5.3 Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und atemfunktionsdiagnostischen Messungen (Publikation 2)

Bei dem Vergleich der Wheezing-Raten mit den Ergebnissen der Atemfunktionsdiagnostik zeigt sich ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von expiratorischem Wheezing und Veränderungen der Lungenfunktionsparameter im Sinne einer Atemwegsobstruktion. Ein Zusammenhang zwischen den gemessenen Wheezing-Raten und und Blutgasen paO_2 und $paCO_2$ konnte dagegen nicht beobachtet werden. Dies deutet darauf hin, dass die computergestützte Wheezing-Erkennung bei Säuglingen und Kleinkindern das Risiko für eine obstruktive Atemwegserkrankung möglicherweise schon frühzeitig erkennen kann, noch bevor Veränderungen im Gasaustausch manifest werden.

Es liegen viele Studien vor, die den Einfluss von Frühgeburtlichkeit [31, 43], mechanischer Beatmung [31], BPD [43, 44] sowie angeborenen Malformationen [45] auf die Lungenfunktion bei Kindern untersuchen. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich jedoch bis auf einen Parameter (mechanische Ventilation) kein signifikanter Zusammenhang zwischen Patientenmerkmalen und dem Auftreten von Wheezing. Die Ursache könnte in dem sehr heterogenen Patientenkollektiv liegen, in dem möglicherweise Faktoren, die zur Entstehung von Wheezing beitragen, überlagert und maskiert wurden.

Frühere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen computergestützter Wheezing-Erkennung und Lungenfunktionsparametern bei Kindern. Bei Kindern zwischen 6 und 14 Jahren zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der nächtlichen Wheezing-Rate, gemessen mit dem PulmoTrack®, und spirometrischen Parametern bei einer aktiven Asthmaerkrankung [19].

In einer Untersuchung an 3-jährigen Kindern konnte mit derselben Methode eine signifikante Korrelation zwischen der Wheezing-Rate und R_{rs} gezeigt werden [21]. In der vorliegenden Arbeit deutet die Korrelation zwischen der expiratorischen Wheezing-Rate und der Erhöhung der Parameter R_{aw} , R_{rs} , und T_{rs} bei einem unveränderten C_{rs} auf das Vorliegen einer Atemwegsobstruktion bei Kindern mit Wheezing hin.

V'_{maxFRC} gilt als einer der wichtigsten Parameter für die Luftleitfähigkeit der kleinen Atemwege bei Kindern. Verschiedene Studien konnten zeigen, dass ein verminderter V'_{maxFRC} in den ersten Lebensmonaten mit einem erhöhten Risiko für ein späteres Auftreten von Wheezing, Veränderungen von Lungenfunktionsparametern und einer Asthmaerkrankung einhergeht [46]. Trotzdem konnte in dieser Arbeit kein Zusammenhang zwischen V'_{maxFRC} und aktuellem Wheezing gezeigt werden. Dies deutet darauf hin, dass die Rapid thoracic compression technique möglicherweise nicht die Luftstrombedingungen in den Atemwegen erfasst, die für das Entstehen von Wheezing verantwortlich sind. Die erhöhte Resistance ohne gleichzeitige Veränderungen von V'_{maxFRC} bei Kindern mit Wheezing könnte auch bedeuten, dass das Wheezing hier in den größeren Atemwegen entsteht. Diese Hypothese wird durch verschiedene früher veröffentlichte Studien gestützt [4, 18].

2.5.4 Stärken und Schwächen der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat verschiedene Stärken und Schwächen. Zu den wichtigsten Stärken gehört das im Vergleich zu früheren Studien [7, 15] deutlich größere Patientenkollektiv, der einheitliche Einsatz derselben Untersucher, Geräte und Ausrüstung sowie ein einheitliches Studienprotokoll für alle Patienten. Die Atemgeräusche wurden aufgezeichnet und gespeichert, sodass alle Untersucher exakt dieselben Geräusche beurteilten. Die Untersucher wurden zur Vereinheitlichung von Nomenklatur und Definition der Lungengeräusche mit den gleichen Materialien und Beispielgeräuschen geschult.

Zu den Schwächen der Arbeit gehört, dass alle Geräuschaufnahmen in den ruhigen Räumlichkeiten des Atemfunktionslabors stattfanden und daher keine Aussage hinsichtlich der Qualität und Praktikabilität der Methode in einer unruhigeren klinischen Umgebung getroffen werden kann. Alle Kinder wurden für die nachfolgenden atemfunktionsdiagnostischen Untersuchungen sediert, sodass auch hier keine Beurteilung der Qualität der computergestützten Wheezing-Erkennung bei wachen und möglicherweise unruhigen Kindern möglich ist. Allerdings konnten

frühere Studien zeigen, dass eine erfolgreiche Anwendung in der geräuschvollen Umgebung einer pädiatrischen Intensivstation [7] und mit unsedierten Kindern [10, 12, 22, 23, 27] möglich ist.

Die Analyse der Aufnahmequalität und die Klassifikation der Störgeräusche wurde von einer einzelnen Untersucherin durchgeführt, hier wäre eine Beurteilung durch mehrere Untersucher wünschenswert gewesen.

Es wurden außerdem nur zwei feste Sensorplatzierungen untersucht, daher ist keine Aussage über Qualität sowie mögliche Vor- oder Nachteile von weiteren Platzierungen möglich.

Die computergestützte Wheezing-Erkennung und die atemfunktionsdiagnostischen Messungen wurden nacheinander und nicht parallel durchgeführt, dies könnte in einigen Fällen zu verzerrten Ergebnissen geführt haben, beispielsweise bei intermittierend auftretendem Wheezing.

Die gerätespezifischen Cut-off-Werte für die Wheezing-Rate wurden an einer Hochrisikopopulation definiert, ohne den Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe. Vergleichsdaten für die Wheezing-Raten bei gesunden Säuglingen und Kleinkindern liegen nicht vor, sodass möglicherweise Kinder, die in dieser Arbeit als Kinder mit Wheezing klassifiziert wurden, noch im Normalbereich für Wheezing in ihrer Altersgruppe liegen könnten.

2.5.5 Fazit und Ausblick

Wheezing ist ein charakteristisches klinisches Zeichen für eine Obstruktion der kleinen Atemwege bei Kindern und Erwachsenen. Die computergestützte Wheezing-Erkennung stellt eine nicht-invasive und bettseitig einsetzbare Methode zur Diagnostik des Wheezings dar, die objektiver und besser standardisierbar ist als die subjektive Auskultation. Die computergestützte Atemgeräuschanalyse ist nicht auf die Mitarbeit des Patienten angewiesen und kann auch außerhalb eines spezialisierten Atemfunktionslabors durchgeführt und somit in den klinischen Alltag eingebunden werden.

Die vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass die Wheezing-Erkennung mit dem PulmoTrack® auch bei Säuglingen und Kleinkindern eine praktikable und verlässliche Methode darstellt, deren vorteilhafter klinischer Einsatz aber noch unzureichend untersucht ist.

Es zeigte sich, dass der TR-Sensor seltener von Störungen betroffen ist als der CW-Sensor, was bei zukünftigen apparativen Entwicklungen berücksichtigt werden sollte ist. Bei ungestörten Signalen beider Sensoren ist die Übereinstimmung jedoch groß. Es ist deshalb empfehlenswert,

die Wheezing-Raten über beiden Sensoren zu messen und die Ergebnisse als Qualitätskontrolle zu vergleichen, um Signalstörungen frühzeitig zu erkennen. Weitere klinische Studien sollten auch andere Sensorplatzierungen testen und die Möglichkeit untersuchen, die Signale verschiedener Sensoren mit Hilfe geeigneter Algorithmen so zu verbinden, dass die Zuverlässigkeit der computergestützten Wheezing-Erkennung weiter verbessert wird.

Die beobachtete Korrelation zwischen den Wheezing-Raten und auffälligen Werten in den atemfunktionsdiagnostischen Messungen deutet auf das diagnostische Potential der computergestützten Wheezing-Erkennung in der Detektion eines erhöhten Risikos für Atemwegsobstruktionen bei Kindern hin.

Da in der vorliegenden Arbeit nur Kinder mit respiratorischen Erkrankungen oder Risikofaktoren untersucht wurden, sind weitere Studien zur computergestützten Atemgeräuschanalyse bei gesunden Kindern notwendig. In longitudinalen Follow-up-Studien sollte untersucht werden, ob mit der computergestützten Wheezing-Erkennung eine Risikoabschätzung für die Entwicklung obstruktiver Atemwegserkrankungen möglich ist, und ob mit ihrer Hilfe eine Aussage zur Notwendigkeit weiterer konventioneller Atemfunktionsdiagnostik getroffen werden kann.

2.6 Literaturverzeichnis

1. Fayssoil A: René Laennec (1781-1826) and the invention of the stethoscope. *Am J Cardiol* 2009, 104(5):743-744.
2. Oliveira A, Marques A: Respiratory sounds in healthy people: a systematic review. *Respir Med* 2014, 108(4):550-570.
3. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, Murphy RL, Loudon RG: International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings. *Chest* 1987, 92(2):342-345.
4. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR: Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156(3 Pt 1):974-987.
5. Loudon R, Murphy RL: Lung sounds. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130(4):663-673.
6. Bürgi U, Huber LC: Lung auscultation - an overview. *Dtsch Med Wochenschr* 2015, 140(14):1078-1082.
7. Prodhon P, Dela Rosa RS, Shubina M, Haver KE, Matthews BD, Buck S, Kacmarek RM, Noviski NN: 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):1304-1309.
8. Baughman RP, Loudon RG: Quantitation of wheezing in acute asthma. *Chest* 1984, 86(5):718-722.
9. Tenero L, Tezza G, Cattazzo E, Piacentini G: Wheezing in preschool children. *Early Hum Dev* 2013, 89 Suppl 3:S13-17.
10. Beck R, Elias N, Shoval S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, Bentur L: Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis. *BMC Pediatr* 2007, 7:22.
11. Ellington LE, Gilman RH, Tielsch JM, Steinhoff M, Figueroa D, Rodriguez S, Caffo B, Tracey B, Elhilali M, West J *et al*: Computerised lung sound analysis to improve the specificity of paediatric pneumonia diagnosis in resource-poor settings: protocol and methods for an observational study. *BMJ Open* 2012, 2(1):e000506.
12. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML: When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants. *Eur Respir J* 2000, 16(4):593-597.
13. Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB: Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes. *J Appl Physiol (1985)* 1989, 66(5):2251-2261.
14. Nagasaka Y: Lung sounds in bronchial asthma. *Allergol Int* 2012, 61(3):353-363.
15. Levy ML, Godfrey S, Irving CS, Sheikh A, Hanekom W, Bush A, Lachman P: Wheeze detection: recordings vs. assessment of physician and parent. *J Asthma* 2004, 41(8):845-853.

16. Brooks D, Thomas J: Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists. *Phys Ther* 1995, 75(12):1082-1088.
17. Marques A, Oliveira A, Jácome C: Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review. *Respir Care* 2014, 59(5):765-776.
18. Tal A, Sanchez I, Pasterkamp H: Respirosonography in infants with acute bronchiolitis. *Am J Dis Child* 1991, 145(12):1405-1410.
19. 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(4):621-626.
20. Boner AL, Piacentini GL, Peroni DG, Irving CS, Goldstein D, Gavriely N, Godfrey S: Children with nocturnal asthma wheeze intermittently during sleep. *J Asthma* 2010, 47(3):290-294.
21. Eising JB, Uiterwaal CS, van der Ent CK: Nocturnal wheeze measurement in preschool children. *Pediatr Pulmonol* 2014, 49(3):257-262.
22. Sánchez I, Vizcaya C, García D, Campos E: Response to bronchodilator in infants with bronchiolitis can be predicted from wheeze characteristics. *Respirology* 2005, 10(5):603-608.
23. Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasanin J, Berger I, Elias N, Gavriely N: Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up. *Chest* 2004, 126(4):1060-1065.
24. Nekvasil R, Stejskal J, Nevrtal M: Acoustic frequency analysis of auscultation findings in neonates. *Cesk Pediatr* 1992, 47(4):204-209.
25. Kulkas A, Huupponen E, Virkkala J, Saastamoinen A, Rauhala E, Tenhunen M, Himanen SL: Tracheal sound parameters of respiratory cycle phases show differences between flow-limited and normal breathing during sleep. *Physiol Meas* 2010, 31(3):427-438.
26. Blowes RW, Yiallouros P, Milner AD: Lung sounds in neonates with and without an added dead space. *Pediatr Pulmonol* 1995, 19(6):348-354.
27. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A, Majumdar A, Gupta R, Smyth RL: Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants. *Arch Dis Child* 2004, 89(11):1059-1063.
28. Hogg JC, Williams J, Richardson JB, Macklem PT, Thurlbeck WM: Age as a factor in the distribution of lower-airway conductance and in the pathologic anatomy of obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1970, 282(23):1283-1287.
29. Deoras KS, Wolfson MR, Searls RL, Hilfer SR, Shaffer TH: Developmental changes in tracheal structure. *Pediatr Res* 1991, 30(2):170-175.

30. Stocks J: Respiratory physiology during early life. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999, 54(4): 358-364.
31. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bühner C: Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48-52 postconceptional weeks. *Pediatr Pulmonol* 2013, 48(12):1214-1223.
32. Pasterkamp H, Fenton R, Leahy F, Chernick V: Spectral analysis of breath sounds in normal newborn infants. *Med Instrum* 1983, 17(5):355-357.
33. Schmalisch G, Foitzik B, Wauer RR, Stocks J: Effect of apparatus dead space on breathing parameters in newborns: "flow-through" versus conventional techniques. *Eur Respir J* 2001, 17(1):108-114.
34. Bland JM, Altman DG: Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986, 1(8476):307-310.
35. Reichenheim ME: Confidence intervals for the kappa statistics. *The Stata Journal* 2004;4:421-428.
36. Hidalgo HA, Wegmann MJ, Waring WW: Frequency spectra of normal breath sounds in childhood. *Chest* 1991, 100(4):999-1002.
37. Murphy RL, Vyshedskiy A, Power-Charnitsky VA, Bana DS, Marinelli PM, Wong-Tse A, Paciej R: Automated lung sound analysis in patients with pneumonia. *Respir Care* 2004, 49(12):1490-1497.
38. Takezawa Y SF, Sawaki S, et al.: Comparison of wheezes over the trachea and on the chest wall. In. Proc. 5th Int Conf Lung Sounds; 1980.
39. Fenton TR, Pasterkamp H, Tal A, Chernick V: Automated spectral characterization of wheezing in asthmatic children. *IEEE Trans Biomed Eng* 1985, 32(1):50-55.
40. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, Davis CL: Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic? *Arch Intern Med* 1999, 159(10):1082-1087.
41. Lati J, Pellow V, Sproule J, Brooks D, Ellerton C: Examining interrater reliability and validity of a paediatric cardiopulmonary physiotherapy discharge tool. *Physiother Can* 2014, 66(2):153-159.
42. Godfrey S, Uwyedyed K, Springer C, Avital A: Is clinical wheezing reliable as the endpoint for bronchial challenges in preschool children? *Pediatr Pulmonol* 2004, 37(3):193-200.
43. Hülskamp G, Lum S, Stocks J, Wade A, Hoo AF, Costeloe K, Hawdon J, Deeptha K, Pillow JJ: Association of prematurity, lung disease and body size with lung volume and ventilation inhomogeneity in unselected neonates: a multicentre study. *Thorax* 2009, 64(3):240-245.

44. Latzin P, Roth S, Thamrin C, Hutten GJ, Pramana I, Kuehni CE, Casaulta C, Nelle M, Riedel T, Frey U: Lung volume, breathing pattern and ventilation inhomogeneity in preterm and term infants. *PLoS One* 2009, 4(2):e4635.
45. Roehr CC, Proquitté H, Jung A, Ackert U, Bamberg C, Degenhardt P, Hammer H, Wauer RR, Schmalisch G: Impaired somatic growth and delayed lung development in infants with congenital diaphragmatic hernia--evidence from a 10-year, single center prospective follow-up study. *J Pediatr Surg* 2009, 44(7):1309-1314.
46. Mullane D, Turner SW, Cox DW, Cox D, Goldblatt J, Landau LI, le Souëf PN: Reduced infant lung function, active smoking, and wheeze in 18-year-old individuals. *JAMA Pediatr* 2013, 167(4):368-373.

3. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lia Carlotta Puder, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Validierung und Optimierung der computergestützten Wheezing-Erkennung bei Säuglingen und Kleinkindern“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der unten stehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autorin bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Lia Carlotta Puder hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Puder LC, Fischer HS, Wilitzki S, Usemann J, Godfrey S, Schmalisch G. Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life. BMC Pediatr. 2014 Oct 9;14:257. doi: 10.1186/1471-2431-14-257.

Impact factor: 1,813

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee und Konzept der Studie, eigenständige Konzeptionierung der Auswertung und Schulung der Untersucher, wesentliche Beteiligung an der subjektiven Auswertung der Atemgeräusche, Datenmanagement, Beteiligung an der Verfassung des Manuskripts, Beteiligung an der Überarbeitung des Manuskripts

Publikation 2: Fischer HS, Puder LC, Wilitzki S, Usemann J, Bühler C, Godfrey S, Schmalisch G. Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants. Pediatr Pulmonol. 2016 Apr;51(4):402-10. doi: 10.1002/ppul.23310. Epub 2015 Sep 11.

Impact factor: 2,85

Beitrag im Einzelnen: Aufarbeitung und Bereitstellung der Daten zur computergestützten Wheezing-Erkennung, Beteiligung an der Überarbeitung des Manuskripts

Publikation 3: Puder LC, Wilitzki S, Bühler C, Fischer HS, Schmalisch G. Computerized wheeze detection in young infants: comparison of signals from tracheal and chest wall sensors. Physiol Meas, 2016 Nov 21;37(12):2170-2180.

Impact Factor: 1,576

Beitrag im Einzelnen: Beteiligung an Idee und Konzept der Studie, eigenständige subjektive Evaluierung und Qualitätsanalyse der Atemgeräusche, Verfassung des Manuskripts, Beteiligung an der Überarbeitung des Manuskripts

Unterschrift der Doktorandin

4. Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

4.1 Publikation 1 - Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life

Puder et al. *BMC Pediatrics* 2014, **14**:257
<http://www.biomedcentral.com/1471-2431/14/257>



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life

Lia C Puder¹, Hendrik S Fischer¹, Silke Wilitzki¹, Jakob Usemann², Simon Godfrey³ and Gerd Schmalisch^{1*}

Abstract

Background: Several respiratory diseases are associated with specific respiratory sounds. In contrast to auscultation, computerized lung sound analysis is objective and can be performed continuously over an extended period. Moreover, audio recordings can be stored. Computerized lung sounds have rarely been assessed in neonates during the first year of life. This study was designed to determine and validate optimal cut-off values for computerized wheeze detection, based on the assessment by trained clinicians of stored records of lung sounds, in infants aged <1 year.

Methods: Lung sounds in 120 sleeping infants, of median (interquartile range) postmenstrual age of 51 (44.5–67.5) weeks, were recorded on 144 test occasions by an automatic wheeze detection device (PulmoTrack®). The records were retrospectively evaluated by three trained clinicians blinded to the results. Optimal cut-off values for the automatically determined relative durations of inspiratory and expiratory wheezing were determined by receiver operating curve analysis, and sensitivity and specificity were calculated.

Results: The optimal cut-off values for the automatically detected durations of inspiratory and expiratory wheezing were 2% and 3%, respectively. These cutoffs had a sensitivity and specificity of 85.7% and 80.7%, respectively, for inspiratory wheezing and 84.6% and 82.5%, respectively, for expiratory wheezing. Inter-observer reliability among the experts was moderate, with a Fleiss' Kappa (95% confidence interval) of 0.59 (0.57–0.62) for inspiratory and 0.54 (0.52 – 0.57) for expiratory wheezing.

Conclusion: Computerized wheeze detection is feasible during the first year of life. This method is more objective and can be more readily standardized than subjective auscultation, providing quantitative and noninvasive information about the extent of wheezing.

Keywords: Lung sound, Auscultation, Phonopneumography, Wheezing, Computerized wheeze detection, Infants

Background

Wheezes consisting of continuous musical sounds of one or more tonal components [1,2] among the most common adventitious lung sounds in children [3]. Wheezes are usually louder than underlying breath sounds [4] and occur within a broad frequency range [1], with a mean dominant frequency in infants of 225.5 Hz [5]. Wheezing is the acoustic manifestation of lower airway obstruction limiting air-flow in a collapsible tube, thus inducing wall flutter [6]. This phenomenon is usually encountered in asthmatic children [7,8], but can also occur in children with bronchiolitis [9], cystic fibrosis [10], foreign body aspiration [11], bronchomalacia [12] and primary ciliary

dyskinesia [8]. Therefore, detection of wheezing can be useful in diagnosing respiratory disorders and in assessing the efficacy of treatments [9,13].

Wheezing is most frequently diagnosed by auscultation using a stethoscope or is based on parental reports of wheezes. However, parents often differ in their understanding of wheeze [14,15] and parentally reported wheezing often cannot be confirmed by auscultation [16]. Moreover, the inter-observer reliability between doctors has been questioned [17,18] and the quality of auscultation has generally been described as insufficient [4,7,19]. This insufficiency is likely due to disparities in the nomenclature used to describe lung sounds [17,20], in the varying quality of stethoscopes [4,17] and high noise levels in clinical settings [3]. Computerized lung sound analysis, especially computerized wheeze detection, has been

* Correspondence: gerd.schmalisch@charite.de

¹Department of Neonatology, Charité University Medical Center, Berlin, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2014 Puder et al.; licensee BioMed Central Ltd. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly credited. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

reported to be a more objective and standardizable method, which can overcome the limitations of subjective auscultation [3,9,21,22]. In contrast to auscultation, computerized lung sound analysis can be performed continuously over an extended period of time, and audio recordings can be stored for later assessment and quality monitoring.

To date, few studies have used computerized methods to detect wheezes during the first year of life [9,23]. The inspiratory and expiratory times are shorter in infants aged <1 year than in older infants, for which cut-off values for the duration of wheezing have been determined [24]. The authors hypothesized that, by determining optimal cut-off values for wheezing, computerized wheeze detection would be an objective, reliable and easy to use method of assessing wheezing also in infants aged <1 year. Therefore the aim of this feasibility study was to determine and validate optimal cut-off values for computerized wheeze detection, based on the assessment by trained clinicians of stored records of lung sounds in infants who recovered after a stay in the neonatal intensive care unit.

Methods

Subjects

Computerized wheeze detection and subjective lung sound assessment were performed in 120 infants, of median age 51 postmenstrual weeks, on 144 test occasions. Lung sounds were recorded during lung function testing (LFT) as part of our routine follow-up care of infants requiring intensive care [25]. Patient characteristics are shown in Table 1. Indications for LFT included bronchopulmonary dysplasia (BPD) in 51 infants, respiratory distress syndrome in 35, congenital diaphragmatic hernia in 13, respiratory maladaptation in 6, double aortic arch anomalies in 3, congenital cystic adenomatoid malformation in 2, tracheomalacia in 2 and others in 10.

Table 1 Patient characteristics during the neonatal period and at the time of measurement, presented as median [interquartile range] or n (%)

Neonatal period (N = 120)	
Gestational age (weeks)	30 (26–33)
Birth weight (g)	1483 (775–1930)
Birth weight <1000 g	58 (49%)
Fetal lung maturation ¹⁾	76/112 (68%)
Male	70 (58%)
Surfactant administration ¹⁾	21/115 (63%)
At day of measurement (N = 144)	
Age (days)	153 (107–273)
Postmenstrual age (weeks)	51 (44.5–67.5)
Body length (cm)	62 (55.0 – 69.125)
Body weight (g)	5995 (4213.75 – 7142.5)

¹⁾Numbers reduced due to incomplete data of patients examined by LFT.

All parents provided written informed consent before each LFT, and the study protocol was approved by our Institutional Data Safety Committee.

Computerized wheeze detection

Wheezes were detected using the PulmoTrack® Model 2020 (Karmel Sonix Ltd., Israel), an instrument developed for the continuous tracking and recording of breathing sounds and the detection of wheezing. Lung sounds were analyzed using a fast Fourier transform (FFT)-based algorithm for lung sound analysis and two phonopneumographic contact sensors, one applied to the region of the manubrium and the other over the left axillary line (Figure 1). The sensors are coin-shaped piezoelectric elements with linear ±3 dB frequency responses from 75 to 2000 Hz, a resonance at 2.7 kHz and an useable range that extends beyond 4 kHz [9]. The sensors were attached to the skin via adhesive foam pads to reduce ambient noise. Another air-coupled microphone was placed next to each infant to record ambient noises and improve the signal-to-noise ratio, and a respiration belt fitted with tension sensors was strapped around each infant's chest to detect breathing activity (times of inspiration and expiration). Sound artifacts due to movements of the infant or occasional crying could not totally be eliminated.

The PulmoTrack® calculates the relative inspiratory and expiratory wheeze rates as.

$$\begin{aligned} \text{Inspiratory wheeze rate (\%)} &= 100 \cdot \frac{T_{w \text{ in}}}{T_{\text{in}}} \text{ and Expiratory wheeze rate (\%)} \\ &= 100 \cdot \frac{T_{w \text{ ex}}}{T_{\text{ex}}} \end{aligned}$$

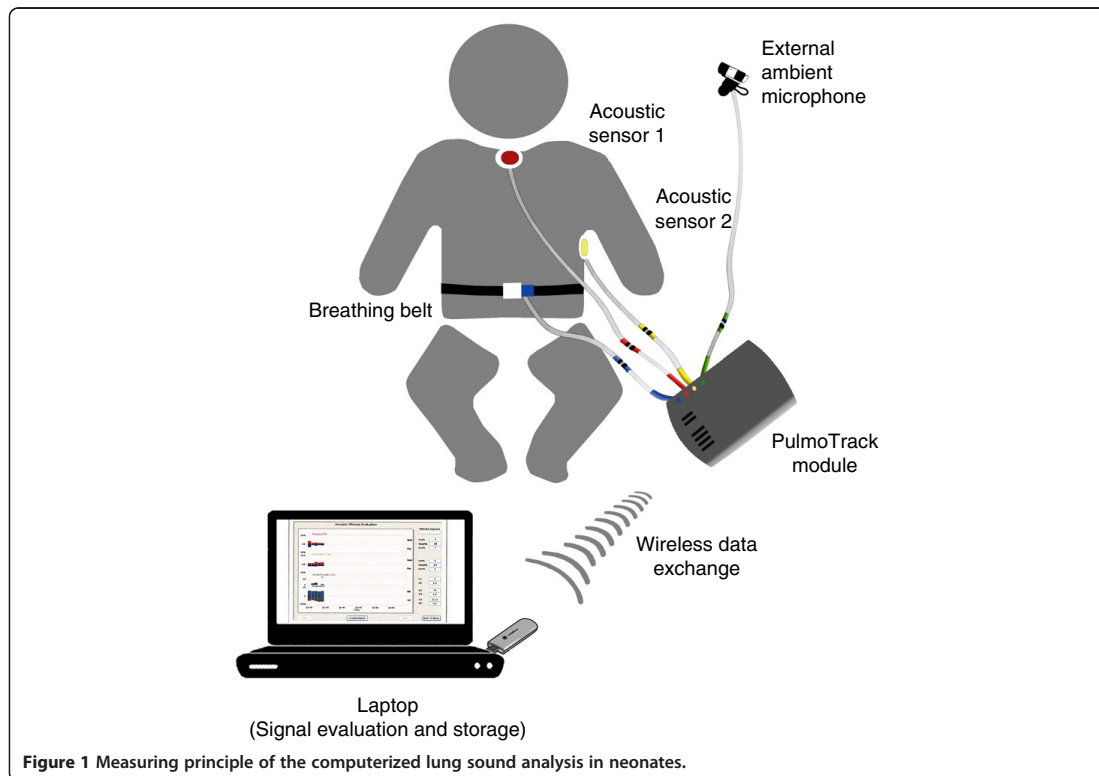
where $T_{w \text{ in/ex}}$ is the breathing time with wheeze during inspiration/expiration and $T_{\text{in/ex}}$ is the total inspiratory/ expiratory breathing time.

Subjective wheeze detection

Recorded sounds coded for each infant were retrospectively evaluated by three medical doctors working in the neonatal intensive care unit and trained before the study using a computer aided instruction on respiratory sounds (R.A.L.E.® Lung Sounds 3.2). Using headphones that minimized surrounding noise, each observer listened to the sound of each infant in a blinded fashion and assessed if wheezing was present or absent, independent of the strength and duration of sounds.

Measurement protocol

Lung sounds were recorded in clinically stable and sleeping infants who had no respiratory infections during the 3 weeks preceding the tests. Sleep was induced 15–30 min



before LFT by oral administration of chloral hydrate ($50 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), since sedation was necessary for subsequent more complex LFT [25,26].

To prevent any interactions lung sound recordings were performed before LFT and before a face mask was applied. Sounds were measured while the infants were supine, with the neck in a neutral position and supported by a neck roll. After attachment of the microphones and breathing belt, an adaptation time of 10–15 min was allowed before lung sounds were recorded. The duration of each recording was 10 minutes. No other lung function tests were performed simultaneously.

Statistical methods

Patient characteristics and lung sound data are reported as rates (%) or as medians and interquartile ranges (IQR). Incidences of wheezing were compared using Fisher's exact test. The Kruskal-Wallis rank test was used to investigate the influence of birth weight, mechanical ventilation and BPD on wheeze rates. Inter-observer reliability of lung sound assessment was assessed using Fleiss' kappa, which is a generalization of Cohen's kappa to multiple raters that provides a conservative measure of agreement. The 95% confidence interval of Fleiss' kappa was calculated as

described [27], with Fleiss' kappa scores of 1.0, 0.81–0.99, 0.61–0.80, 0.41–0.60, 0.2–0.40 and <0.2 indicating perfect, almost perfect, substantial, moderate and poor agreement, respectively. Receiver operating characteristic (ROC) curves were calculated to determine the optimal cut-off values for inspiratory and expiratory wheezing times, as measured by the PulmoTrack® and compared with subjective evaluations. All statistical analyses were performed using Statgraphics Centurion® software (Version 16.0, Statpoint Inc., Herndon, VA, USA) and MEDCALC (Version 9.1.0.1, MedCalc Software, Mariakerke Belgium), with $p < 0.05$ defined as statistically significant.

Results

Study population

Lung sounds were recorded in 120 infants on 144 test occasions, with 98 infants (82%) tested on one occasion, 20 (17%) on two occasions and 2 (1.7%) on three occasions. Patient characteristics are shown in Table 1. Most patients (95%) were premature infants with less than 37 gestational weeks and almost half (49%) of all patients were former extremely low birth weight (ELBW) infants, with a birth weight $<1000 \text{ g}$. On the day of measurement, their median

postmenstrual age (PMA) was 51 weeks, with none requiring any respiratory support.

Computerized wheeze detection

The distributions of inspiratory and expiratory wheeze rates are shown in Figure 2. Both distributions showed a distinct skewness, with maxima at wheeze rates of 1%. The PulmoTrack® detected wheezing in the majority of measurements. Only 27 (19%) of the measurements and 18 (13%) of the expiratory measurements were without wheezing, a difference that was not statistically significant. Wheeze rates >10% were significantly more frequent during expiration than during inspiration (18.8% versus 9.7%, $p = 0.042$).

Subjective wheeze detection and inter-observer reliability

Evaluation of wheezing in the 144 recordings by the three observers is shown in Table 2. The incidence of expiratory wheezing (36%-50%) was higher than the incidence of inspiratory wheezing (24%-29%). The agreement of the three observers in detection of wheezing was moderate, with Fleiss' kappas (95% confidence interval) of 0.54 (0.52–0.57) for expiratory wheezing and 0.59 (0.57–0.62) for inspiratory wheezing.

Cut-off values for computerized wheeze detection

Because the PulmoTrack® detected wheezing in almost all infants, cut-off values for the duration of wheezing were needed to compare computerized and subjective

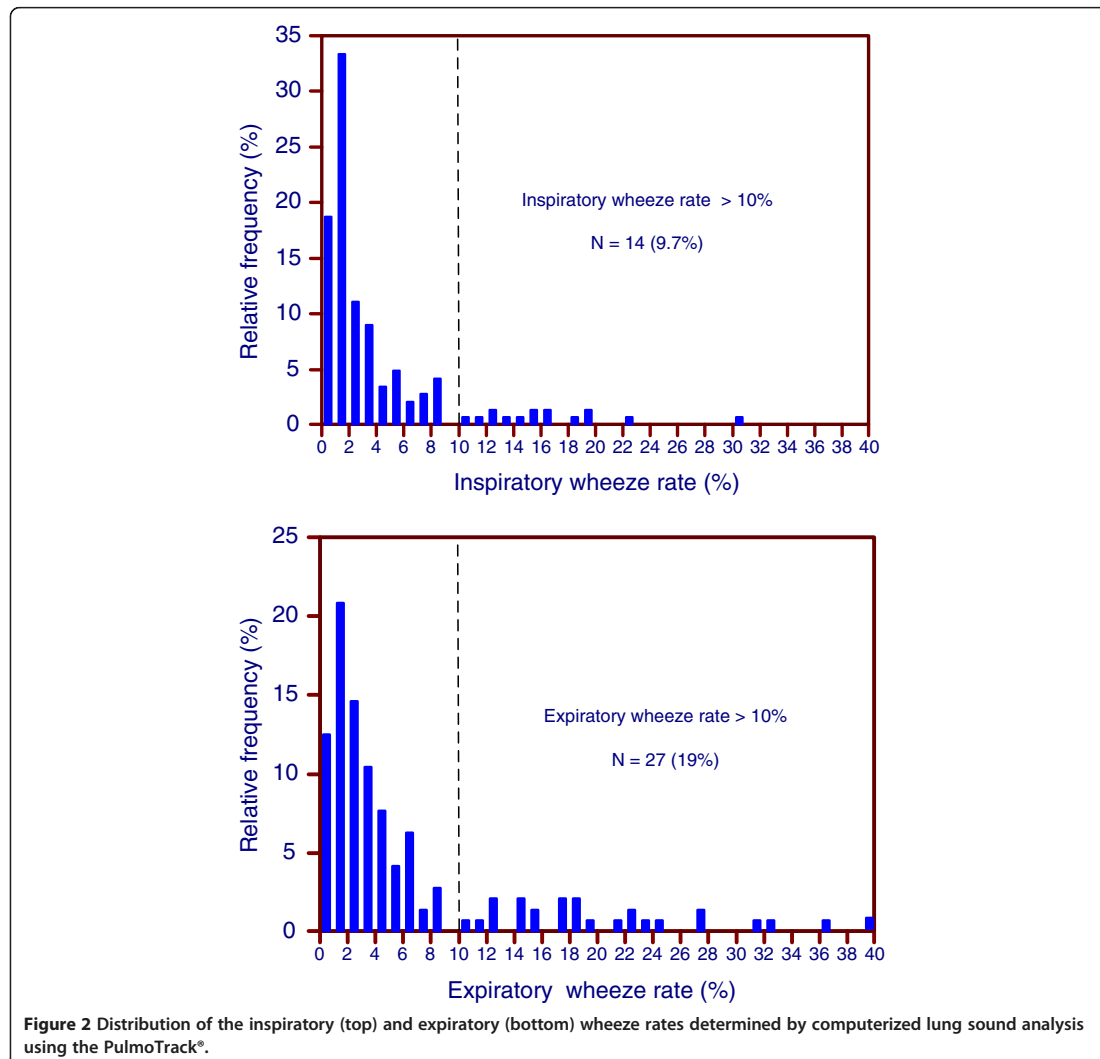


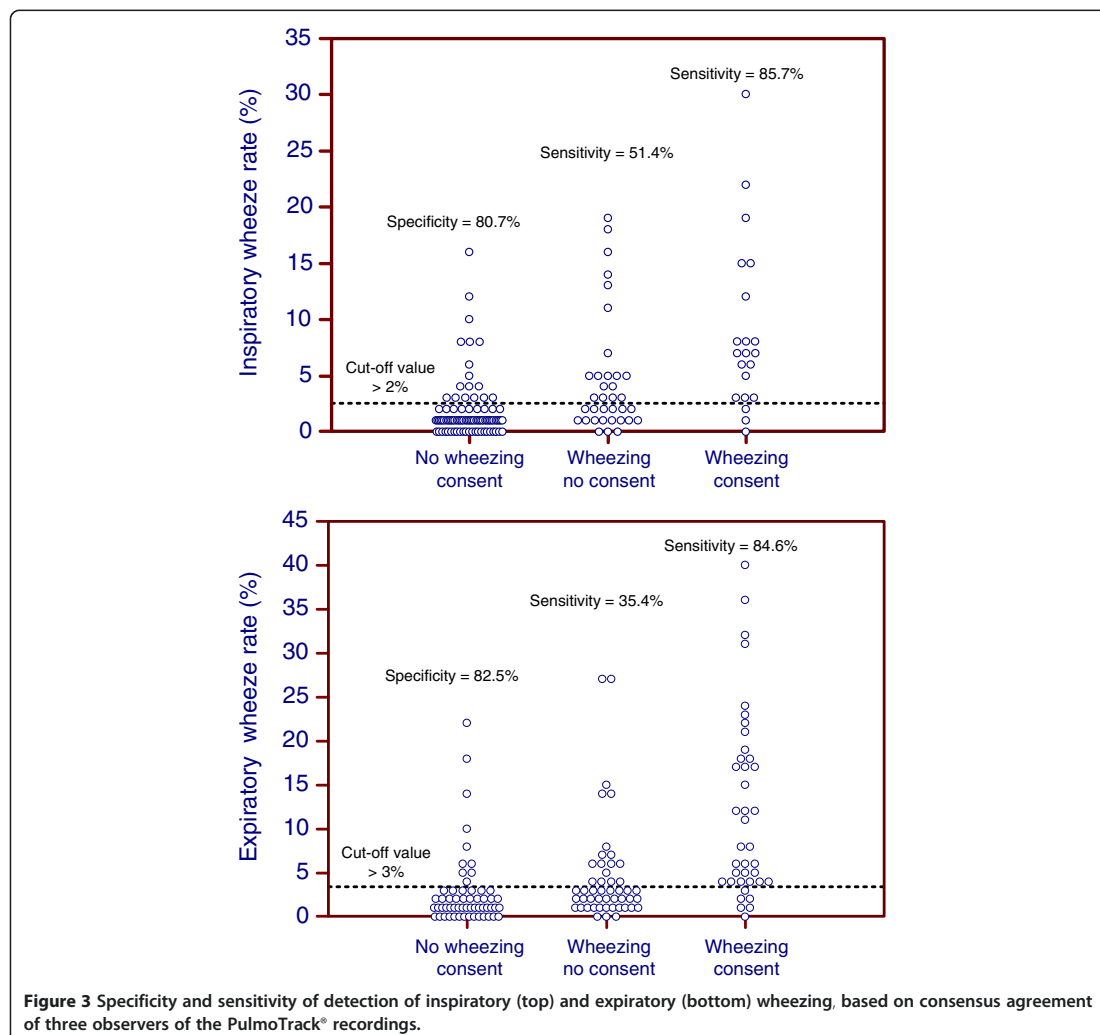
Figure 2 Distribution of the inspiratory (top) and expiratory (bottom) wheeze rates determined by computerized lung sound analysis using the PulmoTrack®.

Table 2 Lung sounds in investigated infants detected by three observers and the inter-observer variability assessed by Fleiss' kappa with 95% confidence interval (CI)

	Observer 1	Observer 2	Observer 3	Fleiss' kappa (95% CI)
Inspiratory wheezing	35 (24%)	41 (28%)	42 (29%)	0.59 (0.57 - 0.62) (moderate)
Expiratory wheezing	58 (40%)	72 (50%)	52 (36%)	0.54 (0.52 - 0.57) (moderate)

assessments of wheezing. For this purpose, the results of the three observers were classified into three groups: no wheezing detected by all three (group 1), lack of agreement on the presence of wheezing (group 2) and wheezing detected by all three (group 3). Classifications of inspiratory and expiratory wheezing into these three groups are shown in Figure 3. Using ROC analysis, optimal cut-offs for the computer-measured wheezing rates were calculated. The

cutoff value for the inspiratory wheezing rate was >2%, which had a sensitivity of 85.7% and a specificity of 80.7%; whereas the cut-off value for the expiratory wheezing rate was >3%, which had a sensitivity of 84.6% and a specificity of 82.5%. For ROC analysis only files in groups 1 and 3 were used. Of the total study population sensitivity and specificity were 85.7% and 71.4% for the inspiratory wheeze detection and 84.6% and 74.3% for the expiratory wheeze detection.



Discussion

The study showed that the PulmoTrack® can reliably detect wheezing in neonates, with sensitivities of 85.7% for inspiratory and 84.6% for expiratory wheezes and specificities of 80.7% and 82.5%, respectively, using appropriate cut-off values. Computerized wheeze detection reliably detects even short periods of wheezing, as reflected by the low cut-off values of 2% for inspiratory and 3% for expiratory wheezing.

The equipment used in this study differs from that used in previous studies in older children, in which sound was recorded by five sensors [13,23]. Due to the smaller thoraxes in infants aged <1 year, we used only two chest microphones, as suggested by the developers of the PulmoTrack®. Using five sensor positions simultaneously, the PulmoTrack® has been validated in children aged 6–14 years, with a slightly higher sensitivity (91%) and specificity (89%) in wheeze detection than the consensus by a panel of pulmonary experts who performed auscultation of the same respiratory sounds [13].

The inter-observer reliability for wheeze detection, expressed as the Fleiss Kappa coefficient, was moderate in our study, reflecting a higher inter-observer reliability than reported in most previous studies [17,28–30]. ROC analysis showed cut-off values of >2% for inspiratory and >3% for expiratory wheeze. In contrast, wheeze rates <5% in older children were not considered clinically significant [24], as healthy children have wheeze rates <5%, with a wheeze rate >10% proposed as a cutoff value [13].

The disparity in lung sound nomenclature has been cited as contributing to disagreements among observers [4,5,31]. To prevent this disparity we followed the standardized nomenclature proposed by the American Thoracic Society (ATS) [32] and the International Symposium on Lung Sounds (ILSA) [33]. Although the frequency and duration of wheezes in adults have been defined [32,34], these definitions are lacking for neonates. Cutoff values in neonates <1 year may differ from those in older children and adults.

This study has several strengths and limitations. The main strengths include the use of a larger sample size than in previous studies on wheeze detection in infants [3,20] and the use of the same investigators, equipment, and protocol for all patients. Moreover, all the assessed lung sounds were recorded, allowing the three observers to listen to exactly the same sounds. To our knowledge, this study is one of the largest single-center comprehensive studies to compare computerized wheeze detection with the assessment of an expert panel and to analyze inter-observer reliability regarding the detection of wheezing.

One study limitation was that all sound recordings were performed in a quiet lung function testing unit. Thus, we cannot determine the quality of computerized wheeze

detection in noisier clinical settings. Moreover, all infants included in our study were sedated for LFT, preventing a determination of the quality of computerized wheeze detection in awake and possibly restless infants.

Conclusion

Computerized wheeze detection using PulmoTrack® is feasible and reliable in neonates <1 year when using appropriate cut-off values for inspiratory and expiratory wheeze rate. This method provided quantitative and noninvasive information about the extent of wheezing, in contrast to the assessment by trained clinicians, which was subjective and only moderate in the inter-observer agreement. Since this included only infants indicated for LFT due to pulmonary impairment, further studies are needed to evaluate lung sounds in healthy infants.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contribution

LP, HF and GS had primary responsibility for study design, data analysis and writing of the manuscript. SW measured all lung sounds and GS performed statistical analysis. LP, HF and JU assessed all sound records to determine if wheezing was present or absent. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Scott Butler of English Manager Science Editing, Sydney, Australia, for linguistic revision.

Author details

¹Department of Neonatology, Charité University Medical Center, Berlin, Germany. ²Department of Pediatric Pneumology and Immunology, Charité University Medical Center, Berlin, Germany. ³Emeritus Professor of Pediatrics, Hadassah-Hebrew University, Jerusalem, Israel.

Received: 17 April 2014 Accepted: 22 September 2014

Published: 9 October 2014

References

1. Pasterkamp H, Kraman SS, Wodicka GR: **Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156**:974–987.
2. Ellington LE, Gilman RH, Tielsch JM, Steinhoff M, Figueroa D, Rodriguez S, Caffo B, Tracey B, Elhilali M, West J, Checkley W: **Computerised lung sound analysis to improve the specificity of paediatric pneumonia diagnosis in resource-poor settings: protocol and methods for an observational study.** *BMJ Open* 2012, **2**:e000506.
3. Prodhon P, Dela Rosa RS, Shubina M, Haver KE, Matthews BD, Buck S, Kacmarek RM, Noviski NN: **Wheeze detection in the pediatric intensive care unit: comparison among physician, nurses, respiratory therapists, and a computerized respiratory sound monitor.** *Respir Care* 2008, **53**:1304–1309.
4. Loudon R, Murphy RL: **Lung sounds.** *Am Rev Respir Dis* 1984, **130**:663–673.
5. Elphick HE, Ritson S, Rodgers H, Everard ML: **When a "wheeze" is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants.** *Eur Respir J* 2000, **16**:593–597.
6. Gavriely N, Shee TR, Cugell DW, Grotberg JB: **Flutter in flow-limited collapsible tubes: a mechanism for generation of wheezes.** *J Appl Physiol* 1989, **66**:2251–2261.
7. Baughman RP, Loudon RG: **Quantitation of wheezing in acute asthma.** *Chest* 1984, **86**:718–722.
8. Tenero L, Tezza G, Cattazzo E, Piacentini G: **Wheezing in preschool children.** *Early Hum Dev* 2013, **89**(Suppl 3):S13–S17.

9. Beck R, Elias N, Shoval S, Tov N, Talmon G, Godfrey S, Bentur L: **Computerized acoustic assessment of treatment efficacy of nebulized epinephrine and albuterol in RSV bronchiolitis.** *BMC Pediatr* 2007, **7**:22.
10. Ren CL, Konstan MW, Rosenfeld M, Pasta DJ, Millar SJ, Morgan WJ, Fibrosis laCotEsoC: **Early childhood wheezing is associated with lower lung function in cystic fibrosis.** *Pediatr Pulmonol* 2014, **49**:745–750.
11. Kiyani G, Gocmen B, Tugtepe H, Karakoc F, Dagli E, Dagli TE: **Foreign body aspiration in children: the value of diagnostic criteria.** *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009, **73**:963–967.
12. Saikia B, Sharma PK, Sharma R, Gagneja V, Khilnani P: **Isolated severe bilateral bronchomalacia.** *Indian J Pediatr* 2014, **81**:707–708.
13. 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**:621–626.
14. Cane RS, Ranganathan SC, McKenzie SA: **What do parents of wheezy children understand by “wheeze”?** *Arch Dis Child* 2000, **82**:327–332.
15. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro-Rodriguez JA, Custovic A, de Blic J, de Jongste JC, Eber E, Everard ML, Frey U, Gappa M, Garcia-Marcos L, Grigg J, Lenney W, Le Souëf P, McKenzie S, Merkus PJ, Midulla F, Paton JY, Piacentini G, Pohunek P, Rossi GA, Seddon P, Silverman M, Sly PD, Stick JY, Valiulis A, van Aalderen WM, Wildhaber JH, et al: **Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach.** *Eur Respir J* 2008, **32**:1096–1110.
16. Peterson-Carmichael SL, Rosenfeld M, Ascher SB, Hornik CP, Arets HG, Davis SD, Hall GL: **Survey of clinical infant lung function testing practices.** *Pediatr Pulmonol* 2014, **49**:126–131.
17. Brooks D, Thomas J: **Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists.** *Phys Ther* 1995, **75**:1082–1088.
18. Elphick HE, Lancaster GA, Solis A, Majumdar A, Gupta R, Smyth RL: **Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants.** *Arch Dis Child* 2004, **89**:1059–1063.
19. Guntupalli KK, Alapat PM, Bandi VD, Kushnir I: **Validation of automatic wheeze detection in patients with obstructed airways and in healthy subjects.** *J Asthma* 2008, **45**:903–907.
20. Levy ML, Godfrey S, Irving CS, Sheikh A, Hanekom W, Bush A, Lachman P: **Wheeze detection: recordings vs. assessment of physician and parent.** *J Asthma* 2004, **41**:845–853.
21. Oliveira A, Marques A: **Respiratory sounds in healthy people: a systematic review.** *Respir Med* 2014, **108**:550–570.
22. Marques A, Oliveira A, Jácome C: **Computerized adventitious respiratory sounds as outcome measures for respiratory therapy: a systematic review.** *Respir Care* 2014, **59**:765–776.
23. Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasanin J, Berger I, Elias N, Gavriely N: **Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up.** *Chest* 2004, **126**:1060–1065.
24. Eising JB, Uitenwaal CS, van der Ent CK: **Nocturnal wheeze measurement in preschool children.** *Pediatr Pulmonol* 2014, **49**:257–262.
25. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bührer C: **Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48–52 postconceptional weeks.** *Pediatr Pulmonol* 2013, **48**:1214–1223.
26. Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr CC, Proquitté H, Bührer C: **Development of lung function in very low birth weight infants with or without bronchopulmonary dysplasia: longitudinal assessment during the first 15 months of corrected age.** *BMC Pediatr* 2012, **12**:37.
27. Reichenheim ME: **Confidence intervals for the kappa statistics.** *Stata J* 2004, **4**:421–428.
28. Lati J, Pellow V, Sproule J, Brooks D, Ellerton C: **Examining interrater reliability and validity of a paediatric cardiopulmonary physiotherapy discharge tool.** *Physiother Can* 2014, **66**:153–159.
29. Wipf JE, Lipsky BA, Hirschmann JV, Boyko EJ, Takasugi J, Peugeot RL, Davis CL: **Diagnosing pneumonia by physical examination: relevant or relic?** *Arch Intern Med* 1999, **159**:1082–1087.
30. Brooks D, Wilson L, Kelsey C: **Accuracy and reliability of ‘specialized’ physical therapists in auscultating tape-recorded lung sounds.** *Physiother Can* 1993, **45**:21–24.
31. Wilkins RL, Dexter JR, Murphy RL, DelBono EA: **Lung sound nomenclature survey.** *Chest* 1990, **98**:886–889.
32. Anonymous: **American Thoracic Society Ad Hoc Committee on Pulmonary Nomenclature - Updated nomenclature for membership reaction.** *Am Thoracic Soc News* 1977, **3**:5–6.
33. Mikami R, Murao M, Cugell DW, Chretien J, Cole P, Meier-Sydow J, Murphy RL, Loudon RG: **International Symposium on Lung Sounds. Synopsis of proceedings Chest** 1987, **92**(2):342–345.
34. Sovijarvi AR, Dalmasso F, Vanderschoot J, Malmberg LP, Righini G, Stoneman S: **Definition of terms for applications of respiratory sounds.** *Eur Respir Rev* 2000, **10**:597–610.

doi:10.1186/1471-2431-14-257

Cite this article as: Puder et al: Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life. *BMC Pediatrics* 2014 **14**:257.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



4.2 Publikation 2 - Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants

<https://doi.org/10.1002/ppul.23310>

4.3 Publikation 3 - Computerized wheeze detection in young infants: comparison of signals from tracheal and chest wall sensors

OPEN ACCESS

IOP Publishing | Institute of Physics and Engineering in Medicine

Physiological Measurement

Physiol. Meas. 37 (2016) 2170–2180

doi:10.1088/0967-3334/37/12/2170

Computerized wheeze detection in young infants: comparison of signals from tracheal and chest wall sensors

Lia C Puder, Silke Wilitzki, Christoph Bühler, Hendrik S Fischer¹ and Gerd Schmalisch^{1,2}

Department of Neonatology, Charité University Medical Center, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

E-mail: gerd.schmalisch@charite.de

Received 3 August 2016

Accepted for publication 19 October 2016

Published 21 November 2016



CrossMark

Abstract

Computerized wheeze detection is an established method for objective assessment of respiratory sounds. In infants, this method has been used to detect subclinical airway obstruction and to monitor treatment effects. The optimal location for the acoustic sensors, however, is unknown. The aim of this study was to evaluate the quality of respiratory sound recordings in young infants, and to determine whether the position of the sensor affected computerized wheeze detection. Respiratory sounds were recorded over the left lateral chest wall and the trachea in 112 sleeping infants (median postmenstrual age: 49 weeks) on 129 test occasions using an automatic wheeze detection device (PulmoTrack[®]). Each recording lasted 10 min and the recordings were stored. A trained clinician retrospectively evaluated the recordings to determine sound quality and disturbances. The wheeze rates of all undisturbed tracheal and chest wall signals were compared using Bland–Altman plots. Comparison of wheeze rates measured over the trachea and the chest wall indicated strong correlation ($r \geq 0.93$, $p < 0.001$), with a bias of 1% or less and limits of agreement of within 3% for the inspiratory wheeze rate and within 6% for the expiratory wheeze rate. However, sounds from the chest wall were more often affected by disturbances than sounds from the trachea (23% versus 6%, $p < 0.001$). The study suggests that in young infants, a better quality of lung sound recordings can be obtained with the tracheal sensor.

¹ These authors share last authorship.

² Author to whom any correspondence should be addressed.

Klinik für Neonatologie, Charité—Universitätsmedizin Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.



Original content from this work may be used under the terms of the [Creative Commons Attribution 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by/3.0/). Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI.

Keywords: respiratory sounds, phonopneumography, sensor placement, computerized wheeze detection, respiratory function testing, infant

(Some figures may appear in colour only in the online journal)

1. Introduction

Computerized respiratory sound analysis is an objective method for diagnostics and monitoring that was developed to overcome the shortcomings of stethoscope-based auscultation (Guntupalli *et al* 2008), such as high inter-observer variability (Elphick *et al* 2004, Proadhan *et al* 2008), lack of standardization in the nomenclature of respiratory sounds (Elphick *et al* 2000, Pasterkamp *et al* 2016), and varying quality of stethoscopes (Loudon and Murphy 1984, Brooks and Thomas 1995). Devices for computerized respiratory sound analysis digitally record a patient's breathing sounds, analyze the sound signal (Kulkas *et al* 2010, Emoto *et al* 2014), and detect relevant normal and adventitious sounds such as crackles or wheezes (Gurung *et al* 2011).

Automatic wheeze detection can be performed at any time and allows a continuous monitoring, namely overnight and in several conditions especially in children with asthma (Boner *et al* 2010, Eising *et al* 2014). Furthermore, it has been used to assess treatment effects in infants with bronchiolitis (Sánchez *et al* 2005, Faber *et al* 2015). Recent research has reported a correlation between automatically detected wheeze and conventional parameters of lung function testing (LFT) in a high risk population of neonates and young infants (Fischer *et al* 2016, Schmalisch *et al* 2015). Wheezes are continuous musical sounds with one or more tonal components (Pasterkamp *et al* 1997, Ellington *et al* 2012), that are usually louder than the underlying breath sounds. However, it can be difficult to assess respiratory sounds in neonates and infants (Pasterkamp *et al* 1983, Tal *et al* 1991). Previous studies of wheezing in older children and adults exclusively measured respiratory sounds from the trachea (Boner *et al* 2010), other studies used only chest wall sensors (Blowes *et al* 1995, Elphick *et al* 2004) while still others recorded lung sounds on both locations (Bentur *et al* 2004, Eising *et al* 2014). Computerized lung sound measurements in neonates, however, require a reduction of the number of sensors due to the smaller thoracic surface. Especially in preterm infants, the use of a single respiratory sound sensor would be most convenient, because these patients often have other monitoring sensors attached to the thorax. To our knowledge, no previous study has evaluated the effect of the sensor position on the quality of sound recordings in this age group. Therefore, it is important to know which sensor location achieves better results.

We hypothesized that the quality of the recorded respiratory sounds would be different for tracheal and chest wall sensors, which may cause differences in the measured wheeze rate. Therefore, the aim of this study was to evaluate the quality of respiratory sound recordings in young infants, and to determine whether the position of the sensor affected computerized wheeze detection.

2. Methods

2.1. Subjects

This retrospective study compared respiratory sound signals that were recorded simultaneously over the trachea and chest wall in a convenience sample of 112 infants at Charité University Medical Center, Berlin in a dedicated LFT unit. The respiratory sounds were

recorded as a part of LFT in our routine follow-up program of infants who required intensive care (Schmalisch *et al* 2013). Evaluation and publication of the recorded patient data was approved by our Institutional Data Safety Committee. All parents provided written informed consent before respiratory sound analysis and LFT. Ninety-five infants (85%) were tested once and seventeen (15%) twice, so there were 129 test occasions. The indications for LFT were bronchopulmonary dysplasia ($n = 44$), respiratory distress syndrome ($n = 33$), congenital diaphragmatic hernia ($n = 11$), respiratory maladaptation ($n = 5$), double aortic arch anomalies ($n = 3$), congenital cystic adenomatoid malformation ($n = 2$), tracheomalacia ($n = 2$) and others ($n = 10$). In this study, we only included infants (patients less than one year of age), as special problems with sound recording have been described in this age group (Pasterkamp *et al* 1983, Tal *et al* 1991). The digital recordings were stored for subsequent evaluation.

2.2. Computerized wheeze detection and sound recordings

Before the LFT, body weight was measured to the nearest 10 g (Seca, Hamburg, Germany) and body length (crown to heel) and chest circumference was measured to the nearest 5 mm. Respiratory sounds were recorded by the PulmoTrack[®] Model 2020 (Karmel Sonic Ltd, Israel). This device uses the signal of two phonopneumographic contact sensors, one fixed in the left axillary line (chest wall (CW) sensor) and the other over the manubrium of the sternum (tracheal (TR) sensor), to quantify the relative duration of inspiratory and expiratory wheezing. Another air-coupled microphone was placed next to each infant to record ambient noises and improve the signal-to-noise ratio. A respiration belt was strapped around each infant's chest to detect the inspiratory and expiratory phases of the breathing cycle (figure 1). A detailed description of the measurement protocol was presented previously (Puder *et al* 2014). Briefly, respiratory sounds were recorded for 10 min in sleeping infants who were clinically stable and free of respiratory infections during the 3 previous weeks. Sleep was induced by oral chloral hydrate ($50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) given 15–30 min before starting the recording, because sedation is necessary for the subsequent LFT (Schmalisch *et al* 2013). Respiratory sound recordings were performed directly before LFT was started. The children remained sedated during the whole lung function testing. All infants remained stable during sound recording and LFT, none showed clinical signs of respiratory distress. Recording took place in a quiet room with background noise kept to a minimum. The recording was repeated if there were technical problems or considerable ambient noise. The PulmoTrack[®] uses a fast Fourier transform-based algorithm to detect wheezing. The PulmoTrack[®] calculates the relative inspiratory and expiratory wheeze rate as:

$$\begin{aligned} \text{Inspiratory wheeze rate (\%)} &= 100 \cdot \frac{T_{w \text{ in}}}{T_{\text{in}}} \\ \text{Expiratory wheeze rate (\%)} &= 100 \cdot \frac{T_{w \text{ ex}}}{T_{\text{ex}}} \end{aligned} \quad (1)$$

where $T_{w \text{ in/ex}}$ is the breathing time with wheeze during inspiration/expiration and $T_{\text{in/ex}}$ is the total inspiratory/expiration breathing time over a period of 1 min.

2.3. Quality analysis of the sound recordings

The quality of the 129 sound recordings was analyzed in January and February 2016. The sound signals were acoustically evaluated by a medical doctor who had special expertise in the interpretation of infant respiratory sounds. This investigator listened to the recorded sounds

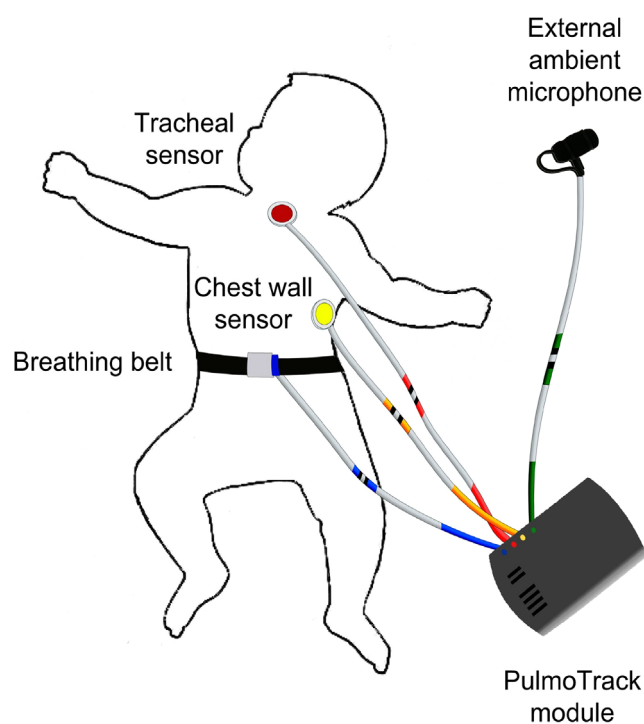


Figure 1. Sensor positions used for recording the respiratory sounds of infants with the PulmoTrack®.

and assessed their quality, but was blinded to the spectrograms and the results of the computerized wheeze detection. Moreover, the investigator categorized each recording as ‘normal’ or ‘disturbed’, and further classified the ‘disturbed’ recordings as group 1 (permanent interfering signals with constant frequency spectra) or group 2 (weak breathing and/or other interfering noises that overlaid the respiratory sounds). Only interfering sounds that were present most of the time were defined as disturbances. Physiological sounds that did not overlay the lung sounds (e.g. heart sounds, peristaltic sounds) and temporary sound artifacts due to infant movements or occasional crying were not classified as disturbances.

2.4. Statistical methods

Patient characteristics and lung sound data are reported as rates (%) or as medians and interquartile ranges (IQRs). Incidences were compared using Fisher’s exact test or a Chi-squared test as appropriate. Paired continuous variables were compared by the Wilcoxon rank-sum test; and independent variables by the Mann–Whitney test. Wheeze rates that were measured over the trachea and chest wall were compared using the statistical approach described by Bland and Altman (1986). Intraclass correlation coefficients with 95% CI (relative reliability of both measurements) were calculated to assess the consistency and reproducibility of the wheeze rates measured by the CW and TR sensor. All statistical analyses were performed using Statgraphics Centurion® software (Version 16.0, Statpoint Inc., Herndon, VA, USA) and MEDCALC (Version 9.1.0.1, MedCalc Software, Mariakerke Belgium). A *p*-value less than 0.05 was defined as significant.

Table 1. General characteristics of neonates (top) and characteristics on the day of the respiratory sound recordings (bottom).

	Median (IQR) or number (%)
<i>Neonatal period (N = 112)</i>	
Male	64 (57%)
Gestational age (weeks)	28 (26–33)
Birth weight (g)	1052.5 (770–1950)
Surfactant administration ^a	68/107 (64%)
Mechanical ventilation ^a >24 h	53/110 (48%)
<i>At day of measurement (N = 129)</i>	
Age (days)	144 (100–203)
Postmenstrual age (weeks)	49 (44–60)
Body length (cm)	58.0 (54.0–64.0)
Body weight (g)	4940 (4000–6370)
Chest circumference (cm)	36.5 (34.5–39.5)

^a Numbers reduced due to incomplete data of outpatients examined by LFT.

Table 2. Respiratory sound recordings with and without disturbances, *n* (%).

	Without disturbance	With disturbance		<i>p</i> -value
		Group 1	Group 2	
Tracheal sensor (TR)	121 (94%)	3 (2%)	5 (4%)	<0.001
Lateral chest wall sensor (CW)	99 (77%)	11 (8%)	19 (15%)	

3. Results

3.1. Study population

Table 1 shows the characteristics of the 112 enrolled infants. Almost half of the infants (48%) required mechanical ventilation during the first days of life, and 43 (38%) were extremely low gestational age newborns (ELGANs), born before 28 weeks of gestation.

3.2. Subjective respiratory sound assessment.

The subjective assessment of the respiratory sound recordings showed that sounds from the CW sensor were more often affected by disturbances than those sounds from the TR sensor (table 2). In particular, disturbed respiratory sounds were present in 8 (6%) recordings from the TR sensor and in 30 (23%) recordings from the CW sensor ($p < 0.001$). Moreover, it became apparent during the subjective sound assessment that the lung sounds recorded by the CW sensor mostly had a lower volume than those recorded by the TR sensor. Undisturbed recordings from both sensors were obtained in 97 (75%) cases. Infants with and without disturbances had no significant differences in chronological age, postmenstrual age, or anthropometric measures at the day of measurement as well as in the main diagnoses (data not shown).

3.3. Assessment of signal disturbances

Table 2 shows the incidence and classification of the disturbances in the CW and TR sensor signals. In total, 14 (37%) of 38 disturbed recordings were classified in group 1 due to

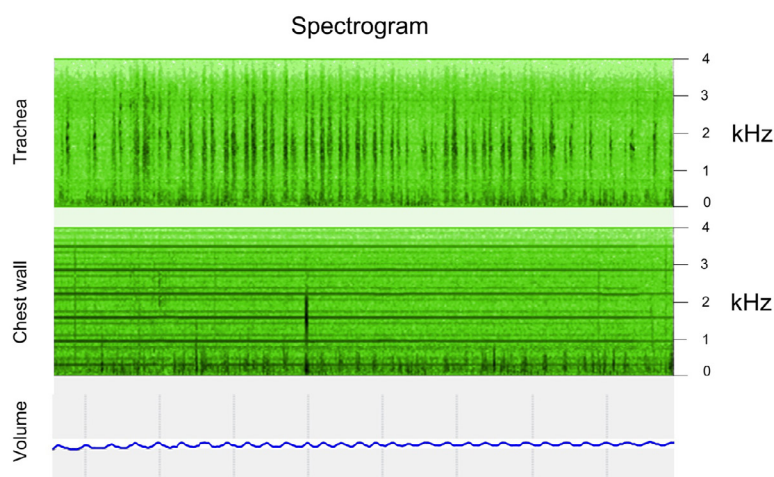


Figure 2. Spectrogram shows permanent interfering signals with constant frequency spectra from the chest wall sensor, but a normal breathing pattern from the tracheal sensor.

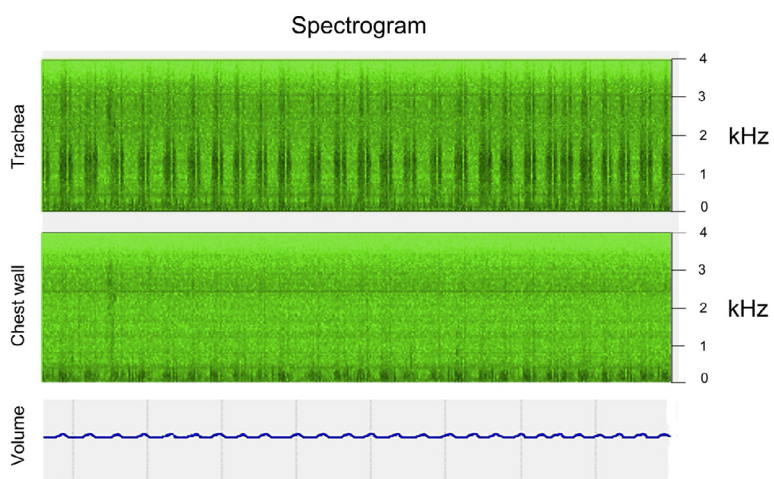


Figure 3. Spectrograms showing differences in the clarity of the respiratory sound from the tracheal and chest wall sensors.

the loud, continuous interfering signals that were similar to an acoustical feedback. Figure 2 shows a typical spectrogram from a patient in this group. In addition 24 (63%) of the disturbed sound signals were classified in group 2 due to the interference by white noise, cracking sounds, and whistling. These sound artifacts overlaid the respiratory sounds and made them difficult to identify, especially if respiratory sounds were low in volume. Figure 3 shows an example of a spectrogram with differences in the clearness of the respiratory sounds between the CW and the TR sensor signals.

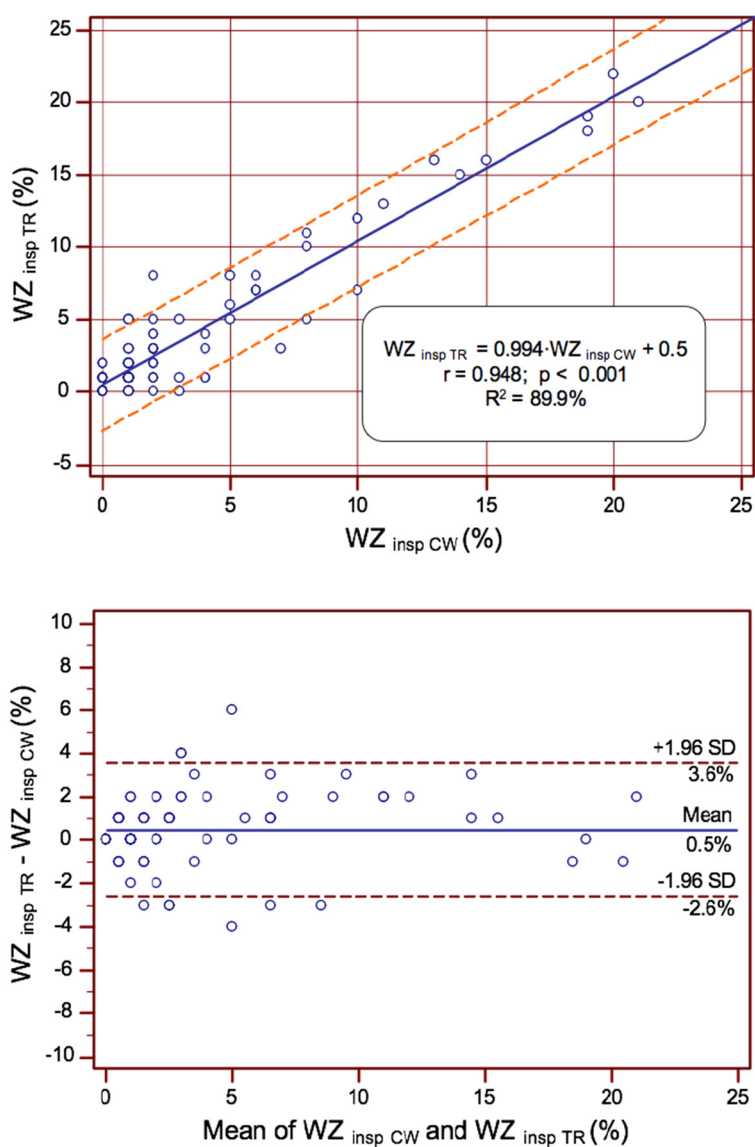


Figure 4. Relationship of inspiratory wheeze rate measured over the chest wall and over the trachea. Top, regression line with 95% prediction limits. Bottom, Bland–Altman plot showing the agreement of the 2 measurements, the mean within-subject difference (solid line) and the limits of agreement (broken line).

3.4. Comparison of wheeze detection between CW and TR sensors

The intraclass correlation coefficient (95% CI) between both sensors was 0.971 (0.953–0.981) for the inspiratory wheezing rate and 0.965 (0.942–0.978) for the expiratory wheeze rate. Analysis of the 97 undisturbed recordings of both sensors indicated a strong correlation between the wheeze rates measured over the trachea and chest wall for inspiratory wheezing (figure 4) and expiratory wheezing (figure 5). For both inspiratory and expiratory

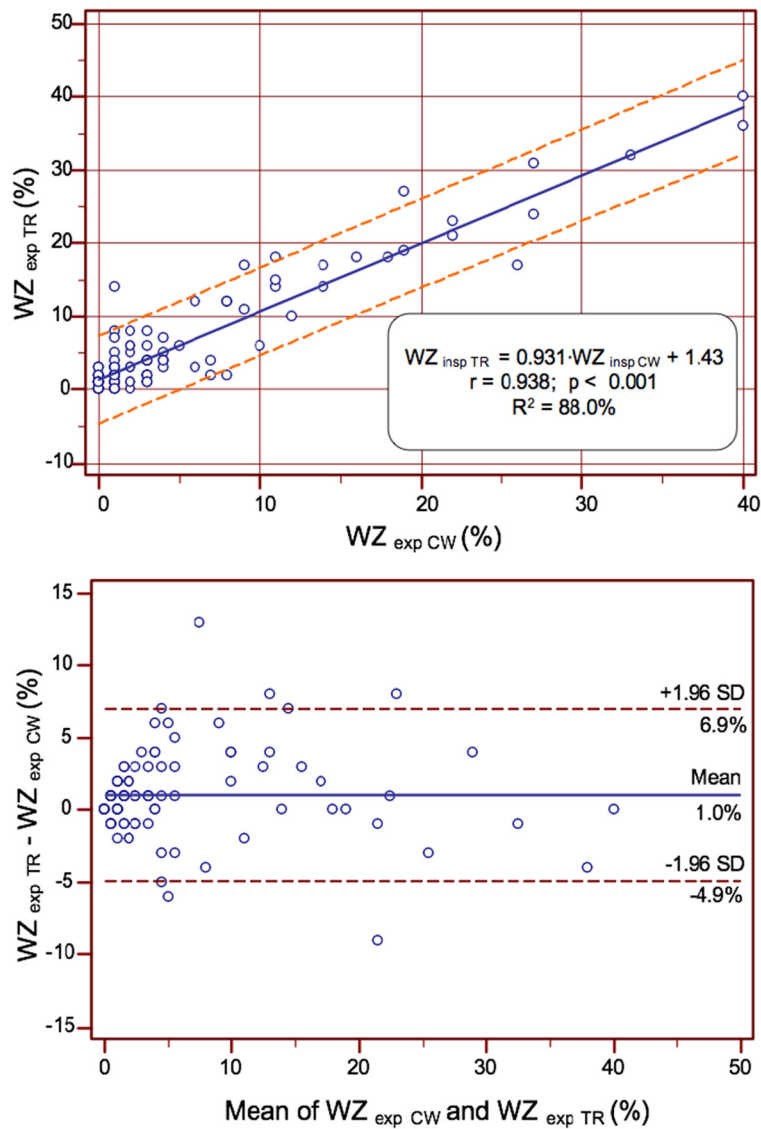


Figure 5. Relationship between the expiratory wheeze rate measured over the chest wall and over the trachea (same presentation as figure 4).

wheezing the coefficients of determination were greater than 88%. Bland–Altman plots showed that the individual within-subject differences in wheeze rates were randomly distributed. There was a small but statistically significant bias for inspiratory and expiratory wheezing, with a slightly higher measured wheeze rate for the TR sensor (mean bias (95% CI) inspiratory wheezing 0.48 (0.17–0.8)%, $p = 0.003$; expiratory wheezing 1.0 (0.42–1.65)%, $p = 0.001$). The limits of agreement were $\pm 3\%$ for inspiratory wheezing and $\pm 6\%$ for expiratory wheezing.

4. Discussion

The present study showed differences in the quality of respiratory sound recordings between CW and TR sensors in a convenience sample of young infants. Disturbances were significantly more common in the CW signal than in the TR signal. When undisturbed recordings from both sensors were available, there were strong correlations between the inspiratory and expiratory wheeze rates measured with the different sensors, and high intraclass correlation coefficients of >0.95 .

The biases in the inspiratory and expiratory wheeze rates were statistically significant, but were within the range of the digital resolution of the PulmoTrack[®] ($\pm 1\%$) and were not relevant from a clinical point of view. The Bland–Altman plots demonstrated relatively small limits of agreement ($\pm 3\%$ for inspiratory wheeze rate and $\pm 6\%$ for expiratory wheeze rate) when both signals were undisturbed. These differences in wheeze rates from the different sensors can be considered as random errors which reflect technical difficulties in wheeze detection from the lung sound spectrograms (Pasterkamp *et al* 1997). Furthermore, the limits of agreement for the wheeze rates were higher for expiration than for inspiration. This might be because the wheezing time is significantly longer during expiration than inspiration (Eising *et al* 2014) and this could cause a wider scattering.

The significantly higher incidence of disturbed recordings from the CW sensor might be because lung sounds from the chest wall have a lower volume than those from the trachea, in accordance with previous studies of adults and children (International Lung Sounds Association 1982, Hidalgo *et al* 1991). Previous studies of children with asthma indicated that wheezing sounds are better heard over the trachea than over the chest wall (Takezawa *et al* 1980, International Lung Sounds Association 1982, Fenton *et al* 1985). This finding agrees with our results in young infants. The lower volume of the chest wall signal is apparently due to the filtering effect of the lung parenchyma, and a better transmission of sounds through the airways is presumably responsible for the higher volume over the trachea (Wodicka *et al* 1989, Meslier *et al* 1995). From a technical point of view, the low-volume sounds recorded over the chest wall have a lower signal-to-noise ratio, and are therefore more likely to be affected by interfering background noises than the louder sounds over the trachea.

We found no correlation between disturbances in the sound recordings and demographic or anthropometric measures of the infants, indicating that the equipment used provided reliable sound signals in the whole study population. Because our study was retrospective, it was not possible to determine if the disturbances reflected technical, environmental or physiological interferences. Nevertheless, a careful preparation of the test set-up (i.e. accurate fixation of the sensors), may help to improve recording quality.

When there is a significant difference between the wheeze rates recorded from both sensors, this suggests a technical disturbance in one of the sensors. Therefore, it is advisable to use both sensors and compare the wheeze rates as a quality control measure. Another way to detect disturbances is by visual inspection of the spectrogram. Especially the permanent interfering signals with a constant frequency spectra are easy to detect (figure 2).

This study has several strengths and limitations. The main strengths include the use of a relative large sample size and the same equipment and protocol for all patients. The equipment we used has recently been validated for young infants (Puder *et al* 2014, Fischer *et al* 2015). One of the limitations of this study is that the retrospective nature of the evaluation did not allow investigation of the causes of disturbances in the lung sounds. Furthermore, we only assessed two fixed sensor locations, so we cannot make any conclusions about the quality of other sensor placements. A further limitation of our study is that only one observer has assessed the quality of the respiratory sounds. Moreover, the indications for infant LFT were

too heterogeneous and the subgroups with disturbed sound recordings were too small to analyze in detail the relationship between sound quality and clinical diagnoses. Finally, respiratory sounds were recorded in sedated, sleeping infants in a relatively quiet lung function unit, so these results may not be applicable for computerized wheeze detection in awake patients or in noisier clinical settings.

5. Conclusion

The present study of computerized wheeze detection in young infants suggests that a better quality of respiratory sound recordings can be obtained with the TR sensor, because the TR sensor was less often affected by disturbances than the CW sensor. The use of both sensors, however, has the potential to serve as a quality control of the measured wheeze rate. Further studies should seek to improve the computerized wheeze detection by combining the signals of both sensors.

Acknowledgments

The authors thank Dr Scott Butler of English Manager Science Editing, Sydney, Australia, for linguistic revision.

Conflict of interest statement

None of the authors has a financial relationship with any commercial entity that has an interest in the subject of this manuscript.

Authors' contribution

LP, HF and GS had primary responsibility for study design, data analysis, and writing of the manuscript. SW measured all lung sounds and GS performed statistical analysis. LP assessed all of the sound recordings. All authors read and approved the final manuscript.

References

- Bentur L, Beck R, Berkowitz D, Hasanin J, Berger I, Elias N and Gavriely N 2004 Adenosine bronchial provocation with computerized wheeze detection in young infants with prolonged cough: correlation with long-term follow-up *Chest* **126** 1060–5
- Bland J M and Altman D G 1986 Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement *Lancet* **1** 307–10
- Blowes R W, Yiallourous P and Milner A D 1995 Lung sounds in neonates with and without an added dead space *Pediatr. Pulmonol.* **19** 348–54
- Boner A L, Piacentini G L, Peroni D G, Irving C S, Goldstein D, Gavriely N and Godfrey S 2010 Children with nocturnal asthma wheeze intermittently during sleep *J. Asthma* **47** 290–4
- Brooks D and Thomas J 1995 Interrater reliability of auscultation of breath sounds among physical therapists *Phys. Ther.* **75** 1082–8
- Eising J B, Uiterwaal C S and van der Ent C K 2014 Nocturnal wheeze measurement in preschool children *Pediatr. Pulmonol.* **49** 257–62
- Ellington L E *et al* 2012 Computerised lung sound analysis to improve the specificity of paediatric pneumonia diagnosis in resource-poor settings: protocol and methods for an observational study *BMJ Open* **2** e000506

- Elphick H E, Lancaster G A, Solis A, Majumdar A, Gupta R and Smyth R L 2004 Validity and reliability of acoustic analysis of respiratory sounds in infants *Arch. Dis. Child.* **89** 1059–63
- Elphick H E, Ritson S, Rodgers H and Everard M L 2000 When a ‘wheeze’ is not a wheeze: acoustic analysis of breath sounds in infants *Eur. Respir. J.* **16** 593–7
- Emoto T, Kashihara M, Abeyratne U R, Kawata I, Jinnouchi O, Akutagawa M, Konaka S and Kinouchi Y 2014 Signal shape feature for automatic snore and breathing sounds classification *Physiol. Meas.* **35** 2489–99
- Faber T E, Kamps A W, Sjoerdsma M H, Vermeulen S, Veeger N J and Bont L J 2015 Computerized assessment of wheezing in children with respiratory syncytial virus bronchiolitis before and after hypertonic saline nebulization *Respir. Care* **60** 1252–6
- Fenton T R, Pasterkamp H, Tal A and Chernick V 1985 Automated spectral characterization of wheezing in asthmatic children *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **32** 50–5
- Fischer H S, Puder L C, Wilitzki S, Usemann J, Bührer C, Godfrey S and Schmalisch G 2016 Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants *Pediatr. Pulmonol.* **51** 402–10
- Guntupalli K K, Alapat P M, Bandi V D and Kushnir I 2008 Validation of automatic wheeze detection in patients with obstructed airways and in healthy subjects *J. Asthma* **45** 903–7
- Gurung A, Scrafford C G, Tielsch J M, Levine O S and Checkley W 2011 Computerized lung sound analysis as diagnostic aid for the detection of abnormal lung sounds: a systematic review and meta-analysis *Respir. Med.* **105** 1396–403
- Hidalgo H A, Wegmann M J and Waring W W 1991 Frequency spectra of normal breath sounds in childhood *Chest* **100** 999–1002
- International Lung Sounds Association 1982 *Proc. 7th Int. Conf. On Lung Sounds (Martinez, CA)*
- Kulkas A, Huupponen E, Virkkala J, Saastamoinen A, Rauhala E, Tenhunen M and Himanen S L 2010 Tracheal sound parameters of respiratory cycle phases show differences between flow-limited and normal breathing during sleep *Physiol. Meas.* **31** 427–38
- Loudon R and Murphy Jr R L 1984 Lung sounds *Am. Rev. Respir. Dis.* **130** 663–73
- Meslier N, Charbonneau G and Racineux J L 1995 Wheezes *Eur. Respir. J.* **8** 1942–8
- Pasterkamp H, Brand P L, Everard M, Garcia-Marcos L, Melbye H and Priftis K N 2016 Towards the standardisation of lung sound nomenclature *Eur. Respir. J.* **47** 724–32
- Pasterkamp H, Fenton R, Leahy F and Chernick V 1983 Spectral analysis of breath sounds in normal newborn infants *Med. Instrum.* **17** 355–7
- Pasterkamp H, Kraman S S and Wodicka G R 1997 Respiratory sounds. Advances beyond the stethoscope *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **156** 974–87
- Proadhan P, Dela Rosa R S, Shubina M, Haver K E, Matthews B D, Buck S, Kacmarek R M and Noviski N N 2008 Wheeze detection in the pediatric intensive care unit: comparison among physician, nurses, respiratory therapists, and a computerized respiratory sound monitor *Respir. Care* **53** 1304–9
- Puder L C, Fischer H S, Wilitzki S, Usemann J, Godfrey S and Schmalisch G 2014 Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life *BMC Pediatr.* **14** 257
- Sánchez I, Vizcaya C, García D and Campos E 2005 Response to bronchodilator in infants with bronchiolitis can be predicted from wheeze characteristics *Respirology* **10** 603–8
- Schmalisch G, Wilitzki S, Bührer C and Fischer H S 2015 The lung clearance index in young infants: impact of tidal volume and dead space *Physiol. Meas.* **36** 1601–13
- Schmalisch G, Wilitzki S, Roehr C C, Proquitté H and Bührer C 2013 Differential effects of immaturity and neonatal lung disease on the lung function of very low birth weight infants at 48–52 postconceptional weeks *Pediatr. Pulmonol.* **48** 1214–23
- Takezawa Y, Shirai F, Sawaki S, Mikami R, Kudoh S, Shibuya A and Ono I 1980 Comparison of wheezes over the trachea and on the chest wall *Proc. 5th Int. Conf. Lung Sounds*
- Tal A, Sanchez I and Pasterkamp H 1991 Respirosonography in infants with acute bronchiolitis *Am. J. Dis. Child.* **145** 1405–10
- Wodicka G R, Stevens K N, Golub H L, Cravalho E G and Shannon D C 1989 A model of acoustic transmission in the respiratory system *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **36** 925–34

5. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

6. Komplette Publikationsliste

Publikationen

Publikation 1: Puder LC, Fischer HS, Wilitzki S, Usemann J, Godfrey S, Schmalisch G. Validation of computerized wheeze detection in young infants during the first months of life. BMC Pediatr. 2014 Oct 9;14:257. doi: 10.1186/1471-2431-14-257.

Publikation 2: Fischer HS, Puder LC, Wilitzki S, Usemann J, Bühner C, Godfrey S, Schmalisch G. Relationship between computerized wheeze detection and lung function parameters in young infants. Pediatr Pulmonol. 2016 Apr;51(4):402-10. doi: 10.1002/ppul.23310. Epub 2015 Sep 11.

Publikation 3: Puder LC, Wilitzki S, Bühner C, Fischer HS, Schmalisch G. Computerized wheeze detection in young infants: comparison of signals from tracheal and chest wall sensors. Physiol Meas, 2016 Nov 21;37(12):2170-2180.

Posterpräsentation

Puder LC, Fischer HS, Wilitzki S, Usemann J, Schmalisch G. Is the computerized wheeze detection reliable during the first months of life? Arch Dis Child. 99 (2014): A175-A176 5th Congress of the European Academy of Paediatric Societies, Barcelona 2014.

7. Danksagung

Zum Abschluss möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die mich in der Zeit als Doktorandin begleitet und unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Gerd Schmalisch für die sehr gute Betreuung während der Entstehung der gemeinsamen Publikationen und dieser Arbeit. Sie waren über den gesamten Zeitraum der Zusammenarbeit immer verlässlich und unterstützend für mich da und berieten mich mit konstruktiven Anregungen und Vorschlägen. Ihr Rat, Ihre Erfahrung und Ihre fundierten Statistikkennntnisse waren eine wichtige fachliche und moralische Stütze für mich als Doktorandin. Auch danke ich Ihnen für die Geduld und Nachsicht, die Sie in manchen Momenten der Arbeit mit mir haben mussten und hatten.

Mein großer Dank gilt außerdem meinem Betreuer Herrn Dr. Hendrik Fischer, der in mir das Interesse für die Arbeit an diesem Thema weckte und mir bei den ersten Schritten in der Welt der wissenschaftlichen Arbeit eng zur Seite stand. Du warst für mich zu jedem Zeitpunkt ein freundlicher, aufbauender, geduldiger und hochkompetenter Betreuer und ein Vorbild.

Bei Frau Silke Wilitzki möchte ich mich für die gut organisierte und gewissenhafte Durchführung der Atemgeräuschanalysen und der Lungenfunktionsmessungen sowie die Vorbereitung der Daten bedanken, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Deine immer schnelle und freundliche Unterstützung in technischen und grafischen Fragen war mir eine große Hilfe.

Allen Kindern und Eltern in der Atemfunktionsdiagnostik möchte ich für ihre Zustimmung zur Teilnahme an unseren Untersuchungen und für ihre Geduld danken.

Meinen Freunden und Freundinnen und meinem Freund danke ich für ihre Freundschaft, mit der sie mich durch das Studium und durch die Promotion begleitet haben. Für eure Unterstützung, eure Motivation, all die aufbauenden Worte und die willkommenen Ablenkungen liebe ich euch.

Nicht zuletzt danke ich meiner Familie, besonders meinen Eltern, die mir das Studium der Medizin und die Arbeit als Doktorandin ermöglicht haben. Einen besseren Rückhalt und Unterstützung hätte ich mir nicht wünschen können.

Vielen Dank allen, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre!